

Adalimumabe, golimumabe, infliximabe
e vedolizumabe para tratamento da
retocolite ulcerativa moderada a grave

Nº 480
Outubro/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

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

Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave

Brasília – DF
2019



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório Técnico

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

Elaboração de Estudos

Nayara Castelano Brito

Mariana Jorge de Queiroz

Eduardo Mulinari

Pollyanna Teresa Cirilo Gomes

Thais Conceição Borges

Revisão

Edison Vieira de Melo Junior

Clementina Corah Lucas Prado

Tacila Pires Mega

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS..... | 25 |
| FIGURA 2. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ÁRVORE DE DECISÃO..... | 36 |
| FIGURA 3. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MODELO DE MARKOV. | 36 |
| FIGURA 4. DIAGRAMA DE TORNADO, AVALIANDO A INFLUÊNCIA DAS VARIÁVEIS DE PROBABILIDADE NA RCEI DE ADALIMUMABE VERSUS INFLIXIMABE..... | 45 |
| FIGURA 5. DIAGRAMA DE TORNADO, AVALIANDO A INFLUÊNCIA DAS VARIÁVEIS DE PROBABILIDADE NA RCEI DE ADALIMUMABE VERSUS INFLIXIMABE..... | 46 |
| FIGURA 6. SCATTERPLOT DE COMPARAÇÃO ENTRE OS BIOLÓGICOS | 47 |
| FIGURA 7. SCATTERPLOT DE COMPARAÇÃO DE INFLIXIMABE COM GOLIMUMABE | 47 |
| FIGURA 8. SCATTERPLOT DE COMPARAÇÃO DE INFLIXIMABE COM GOLIMUMABE | 48 |
| FIGURA 9. CURVAS DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE LIMIAR DE 3 PIB PER CAPTA POR QALY. | 49 |
| FIGURA 10. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS A PARTIR DE DADOS DE USO DA AZATIOPRINA | 50 |
| FIGURA 11. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 1404)..... | 59 |
| FIGURA 12. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA..... | 59 |
| FIGURA 13. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS POSITIVOS DO ADALIMUMABE..... | 60 |
| FIGURA 14. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS NEGATIVOS DO ADALIMUMABE | 60 |
| FIGURA 15. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS POSITIVOS DO INFLIXIMABE | 61 |
| FIGURA 16. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS NEGATIVOS DO INFLIXIMABE..... | 61 |
| FIGURA 17. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS POSITIVOS DO VEDOLIZUMABE | 62 |
| FIGURA 18. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS POSITIVOS DO VEDOLIZUMABE | 62 |
| FIGURA 19. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS POSITIVOS DO USO DOS BIOLÓGICOS AVALIADOS..... | 63 |
| FIGURA 20. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS POSITIVOS DO USO DOS BIOLÓGICOS AVALIADOS..... | 63 |
| FIGURA 21. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE CONCORDARAM TOTALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 64 |
| FIGURA 22. PRINCIPAIS MOTIVOS RELATADOS DE CORCORDAREM TOTALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE INFLIXIMABE E VEDOLIZUMABE..... | 65 |
| FIGURA 23. PRINCIPAIS MOTIVOS RELATADOS DE CORCORDAREM PARCIALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA RETOCOLITE ULCERATIVA NO SUS | 66 |
| FIGURA 24. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE CONCORDARAM PARCIALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 67 |
| FIGURA 25. PRINCIPAIS MOTIVOS RELATADOS DE DISCORDAREM PARCIALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA RETOCOLITE ULCERATIVA NO SUS | 67 |



| | |
|---|----|
| FIGURA 26. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE DISCORDARAM PARCIALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 68 |
| FIGURA 27. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE DISCORDARAM TOTALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 69 |
| FIGURA 28. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 40) | 70 |
| FIGURA 29. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA..... | 70 |
| FIGURA 30. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE CONCORDARAM PARCIAMENTE COM A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC..... | 72 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 4. Medicamentos potenciais para o tratamento da retocolite ulcerativa | 54 |
| Quadro 1. Estratégias de busca de evidências em base de dados. | 85 |
| QUADRO 2. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS..... | 86 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| TABELA 1. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS DISPONÍVEIS NO BRASIL PARA TRATAMENTO DA COLITE ULCERATIVA..... | 22 |
| TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO) | 23 |
| TABELA 3. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO) | 32 |
| TABELA 4. CUSTO COM BIOLÓGICO PARA TRATAMENTO DA COLITE ULCERATIVA MODERADA A GRAVE..... | 37 |
| TABELA 5. VARIÁVEIS USADAS NO MODELO..... | 39 |
| TABELA 6. CUSTOS DETALHADOS DOS ESTADOS DE SAÚDE INCLUÍDOS NO MODELO ECONÔMICO | 42 |
| TABELA 7. CUSTO, EFETIVIDADE E RELAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DAS ESTRATÉGIAS EM COMPARAÇÃO | 44 |
| TABELA 8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE UM BIOLÓGICO (ADALIMUMABE, GOLIMUMABE, INFLIXIMABE, VEDOLIZUMABE) NO SUS SEM CONSIDERAR FALHA DOS MEDICAMENTOS | 50 |
| TABELA 9. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE UM BIOLÓGICO (ADALIMUMABE, GOLIMUMABE, INFLIXIMABE, VEDOLIZUMABE) NO SUS CONSIDERANDO A FALHA DOS MEDICAMENTOS | 51 |
| TABELA 10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE ADALIMUMABE, GOLIMUMABE, INFLIXIMABE, VEDOLIZUMABE NO SUS..... | 52 |
| TABELA 11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE GOLIMUMABE, INFLIXIMABE, VEDOLIZUMABE NO SUS | 52 |
| TABELA 12. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE INFLIXIMABE E VEDOLIZUMABE NO SUS | 52 |
| TABELA 13. ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA (NOS) DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE ESTUDOS NÃO RANDOMIZADOS | 88 |
| TABELA 14. PRISMA NETWORK META-ANALYSIS DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE REVISÕES SISTEMÁTICAS COM METANÁLISE EM REDE..... | 89 |
| TABELA 15. AMSTAR 2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ZOU ET AL, 2015 | 90 |



SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| LISTA DE FIGURAS..... | 4 |
| LISTA DE QUADROS | 5 |
| LISTA DE TABELAS..... | 5 |
| SUMÁRIO | 6 |
| 1. CONTEXTO..... | 7 |
| 2. APRESENTAÇÃO..... | 9 |
| 3. RESUMO EXECUTIVO | 9 |
| 4. CONDIÇÃO CLÍNICA | 12 |
| 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos | 12 |
| 4.2 Tratamento recomendado | 14 |
| 4.3 Consulta prévia à sociedade..... | 15 |
| 5. A TECNOLOGIA | 17 |
| 5.1 Descrição | 17 |
| 5.2 Ficha técnica..... | 17 |
| 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA | 23 |
| 6.1 Busca por Evidências | 23 |
| 6.2 Evidência Clínica | 26 |
| 7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 34 |
| 8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 49 |
| 9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS | 53 |
| 10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO | 54 |
| 11. CONSIDERAÇÕES GERAIS..... | 56 |
| 12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC | 57 |
| 13. CONSULTA PÚBLICA | 58 |
| 13.1 Avaliação global das contribuições | 79 |
| 14. RECOMENDAÇÃO FINAL..... | 79 |
| 15. DECISÃO | 80 |
| 16. REFERÊNCIAS | 81 |
| 17. ANEXOS | 85 |
| 17.1 ANEXO 1 | 85 |
| 17.2 ANEXO 2 | 86 |
| 17.3 ANEXO 3: Avaliação da qualidade dos estudos | 88 |



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 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 – 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 (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 e Insumos Estratégicos 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 das evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos biológicos adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU), visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: adalimumabe (Humira®), infliximabe (Remicade®, Bio-Manguinhos Infliximabe), golimumabe (Simponi®), vedolizumabe (Entyvio®)

Indicação: Colite ou Retocolite Ulcerativa

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE)

Introdução: A colite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica caracterizada por inflamação difusa da mucosa cólica e pela evolução recidivante e remitente. Os sinais e sintomas da RCU dependem da localização, significância e gravidade da doença. A incidência de colite ulcerativa é semelhante entre homens e mulheres. A idade do início da doença é entre 30 anos e 40 anos. No Brasil, estudo epidemiológico encontrou uma incidência média anual de 7,16 novos casos/100.000 habitantes/ano e uma prevalência de 28,3/100.000. O tratamento da RCU depende da gravidade e localização da doença. Os princípios gerais para tratar a colite ulcerativa ativa são considerar a atividade, distribuição (proctite, lado esquerdo, colite extensa) e padrão de doença (frequência de recaída, curso da doença, resposta a medicamentos anteriores, perfil de efeitos colaterais de medicação, manifestação intestinal).

Pergunta: O adalimumabe, infliximabe, golimumabe e vedolizumabe são eficazes, seguros e custo-efetivos para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave?

Evidências científicas: a evidência disponível sobre eficácia e segurança comparativa entre biológicos para RCU moderada a grave é oriunda de metanálises indiretas. As evidências indiretas mostraram que, em pacientes que não fizeram uso prévio de biológicos, o infliximabe e o vedolizumabe são os mais bem classificados para induzir a remissão clínica e a cicatrização da mucosa. As evidências sugerem que o infliximabe apresenta um desempenho melhor do que o adalimumabe e o golimumabe. Todos os tratamentos avaliados (com exceção do infliximabe)



não aumentaram as taxas de eventos adversos, enquanto o vedolizumabe foi estatisticamente inferior ao placebo em relação à ocorrência de eventos adversos graves.

Avaliação econômica: Em comparação com a terapia com adalimumabe (menor custo e menor efetividade), o golimumabe apresentou uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 27.849,62 por QALY ganho e o infliximabe, mostrou uma RCEI de R\$ 39.358,70 por QALY, ao passo que o vedolizumabe, mostrou uma RCEI de R\$ 58.624,33. O infliximabe quando comparado com golimumabe mostrou uma RCEI de R\$ 44.936,40 por QALY ganho. Já o vedolizumabe quando comparado ao infliximabe resultaria em uma RCEI de R\$ 76.227,79 por QALY ganho.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário com a inserção dos quatro biológicos para RCU moderada a grave após falha da terapia convencional, seria cerca de R\$ 89,04 milhões no primeiro ano, totalizando cerca de R\$ 393,5 milhões em cinco anos. Caso fosse incorporado apenas o golimumabe, o infliximabe e vedolizumabe nas proporções 20%, 40% e 40%, respectivamente, o impacto no orçamento no primeiro ano seria de R\$ 96 milhões com total de R\$ 425,8 milhões em cinco anos.

Experiência internacional: A agência canadense recomenda que o vedolizumabe seja listado para o tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave, se houver redução do preço para melhorar a relação custo-eficácia do vedolizumabe. O adalimumabe não foi listado. O golimumabe não foi listado devido a limitações na submissão realizada pelo fabricante. Já a agência do Reino Unido recomendou o vedolizumabe apenas se a empresa o fornecer com o desconto. Infliximabe, adalimumabe e golimumabe são recomendados como opções para o tratamento da RCU moderada a grave. O golimumabe é recomendado apenas se a empresa fornecer a dose de 100 mg com o mesmo custo que a dose de 50 mg. A agência australiana, recomendou que o golimumabe seja listado e não era inferior em eficácia ao vedolizumabe e ao adalimumabe na terapêutica de indução e manutenção, no entanto, seria inferior ao infliximabe.

Monitoramento do horizonte tecnológico: O horizonte tecnológico aponta que há terapias doze terapias com diferentes mecanismos de ação e com via de administração oral em desenvolvimento.

Considerações: A evidência disponível sobre eficácia e segurança entre biológicos para RCU moderada a grave é oriunda de evidências indiretas que sugerem que o infliximabe e vedolizumabe apresentaram um desempenho melhor nas fases de indução e remissão. O infliximabe parece ser o biológico mais custo-efetivo comparado ao adalimumabe. A sociedade identificou uma necessidade em saúde ainda não atendida pelo PCDT para retocolite ulcerativa



vigente, caracterizada pelos pacientes que não respondem, que perdem a resposta ou apresentam intolerância aos medicamentos convencionais.

Recomendação Preliminar da Conitec: Os membros do Plenário reconheceram que há uma população não contemplada no PCDT de RCU vigente que poderiam se beneficiar com o uso de biológico. Os medicamentos infliximabe e vedolizumabe apresentaram como candidatos potenciais para esta lacuna, desde que atendidos os requisitos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS. Neste sentido, a Conitec, em sua 79ª reunião ordinária, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar pela incorporação no SUS do vedolizumabe e infliximabe para RCU moderada a grave.

Consulta pública: Foram recebidas 1525 contribuições, sendo 121 técnico-científicas e 1404 contribuições de experiência ou opinião. A maioria discordou parcialmente da recomendação da Conitec sendo o principal argumento a necessidade de incorporação de todos os biológicos avaliados. As evidências apresentadas já haviam sido incluídas ou não estavam de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos neste relatório. O tratamento da população pediátrica foi abordado, sendo o infliximabe, o único biológico com indicação em bula para esta população. A CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da Conitec presentes na 81ª reunião ordinária, deliberaram por recomendar a incorporação do infliximabe e do vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas e não recomendar adalimumabe e golimumabe. Foram assinados os Registros de Deliberação nº 469/2019 e nº 473/2019.

Decisão: Incorporar o infliximabe e o vedolizumabe para o tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, limitados ao custo do tratamento com infliximabe conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e não incorporar o adalimumabe e o golimumabe para tratamento de retocolite ulcerativa moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Dada pela Portaria nº 49, publicada no Diário Oficial da União nº 206, seção 1, página 45, em 23 de outubro de 2019.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças crônicas que se caracterizam pelo conjunto de modificações clínicas responsáveis pelo processo inflamatório constante e idiopático das alças intestinais, representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU) ¹. Apesar de algumas características compartilhadas, essas formas podem ser diferenciadas pela predisposição genética, fatores de risco, características clínicas, endoscópicas e histológicas. A inflamação na RCU é caracteristicamente restrita à superfície da mucosa, enquanto na doença de Crohn, a inflamação é frequentemente transmural ². Dependendo da extensão anatômica do envolvimento, os pacientes podem ser classificados como tendo proctite (inflamação no reto), colite do lado esquerdo (envolvendo o cólon sigmoide com ou sem envolvimento do cólon descendente) ou pancolite (colite extensa). Os sinais e sintomas da RCU dependem da localização, significância e gravidade da doença. Devido à natureza das lesões ulceradas, as características da doença incluem diarreia sanguinolenta com urgência retal concomitante e / ou sangramento retal. Isso geralmente é associado à passagem de pus ou muco, dor abdominal e perda de peso ³. O diagnóstico de RCU depende de um histórico médico completo em combinação com achados endoscópicos e exames histológicos ⁴.

A RCU pode ser dividida em duas etapas: (1) a fase ativa caracterizada pela presença de sintomas e lesões endoscopicamente ativas da mucosa; (2) o estágio de remissão caracterizado pela resolução dos sintomas e pelo desaparecimento dos achados mucosais endoscopicamente ativos ⁵. O curso clínico é tipicamente gradual, frequentemente seguido por períodos de remissão espontânea e recaídas subsequentes. No diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta sintomas leves a moderados, e menos de 10% têm doença grave ².

A etiologia das DDI não é clara, mas parece ocorrer em pessoas geneticamente suscetíveis em resposta a fatores ambientais. A RCU é provavelmente uma doença autoimune iniciada por uma resposta inflamatória às bactérias do cólon. De 10% a 20% dos pacientes com a doença tem pelo menos um membro da família com doença inflamatória intestinal (colite ulcerativa ou doença de Crohn) ⁶.

A gravidade da doença é tipicamente classificada pelo índice de atividade de Montreal e é baseada no número de fezes diárias e na presença (ou ausência) de sinais sistêmicos de



inflamação, como febre e taquicardia. O índice avalia a gravidade em quatro categorias: 1- remissão clínica (assintomática); 2- CU leve, caracterizada por evacuação de ≤ 4 vezes por dia (com ou sem sangue), ausência de qualquer doença sistêmica e níveis normais de marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação - VHS); 3- CU moderada com evacuação de >4 vezes por dia, mas com sinais mínimos de toxicidade sistêmica e 4- CU grave quando ocorre evacuação de ≥ 6 vezes de fezes sanguinolentas por dia, frequência de pulso de pelo menos 90 bpm, temperatura de pelo menos 37.5 °C, nível de hemoglobina de <105 g/L (10.5 g/dL) e VHS de pelo menos 30 mm/hora ⁷.

A atividade da doença na RCU tem sido extensivamente avaliada usando várias ferramentas que incorporam características clínicas e endoscópicas. Esses sistemas de pontuação foram desenvolvidos na tentativa de avaliar sistematicamente as respostas aos tratamentos em estudo em pacientes com RCU ⁸. O sistema de pontuação mais comumente utilizado para a atividade da doença em ensaios clínicos é o Escore de Mayo ⁴. O escore de Mayo foi desenvolvido para padronizar a gravidade dos sintomas de um paciente com RCU, o que é particularmente útil para avaliar a resposta ao tratamento ao longo do tempo. O escore é composto de 4 partes: incluindo frequência das fezes, sangramento retal, achados de proctossigmoidoscopia flexível ou colonoscopia, e avaliação global do médico, com um escore total variando de 0 a 12. A classificação da atividade da doença pode ser dividida em doença em remissão (0 a 2 pontos com todas as categorias individuais ≤ 1), atividade discreta (3 a 5 pontos), moderada (6 a 10 pontos) ou grave (11 e 12 pontos).

A incidência de colite ulcerativa é semelhante entre homens e mulheres. A idade do início da doença é entre 30 anos e 40 anos e pacientes pediátricos responde por 7% a 20% de todos os casos de DII, com base em resultados de estudos populacionais ⁹. A América do Norte e o norte da Europa têm as maiores taxas de incidência e prevalência de RCU, com incidência variando de nove a 20 casos por 100.000 pessoas-ano, e taxas de prevalência de 156 a 291 casos por 100.000 pessoas (7,8). Na América Latina, a prevalência de RCU também parece ser variável. Um estudo realizado em Porto Rico sugeriu que a prevalência de RCU é de 12,53 casos por 100.000 habitantes ¹².

No Brasil, poucos são os estudos referentes aos aspectos epidemiológicos da RCU. Estudo epidemiológico realizado no estado de São Paulo encontrou uma incidência média anual de 7,16 novos casos/100.000 habitantes/ano (média) e uma prevalência de 28,3/100.000 ¹³. Em outro estudo realizado também em SP, dados do período de 2001-2005 mostraram uma taxa da incidência para a RCU de 4,48 casos/100.000 habitantes, e uma prevalência de 14,81



casos/100.000 habitantes ¹⁴. A prevalência da RCU no Espírito Santo foi estimada em 24,1 por 100.000 ¹⁵.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da RCU depende da gravidade e localização da doença. Os princípios gerais para tratar a colite ulcerativa ativa são considerar a atividade, distribuição (proctite, lado esquerdo, colite extensa) e padrão de doença (frequência de recaída, curso da doença, resposta a medicamentos anteriores, perfil de efeitos colaterais de medicação, manifestação intestinal), antes que as decisões de tratamento sejam tomadas em conjunto com o paciente. O manejo da RCU moderada a grave envolve o tratamento com aminossalicilatos orais ou tópicos (sulfasalazina, mesalazina, balsalazida ou olsalazina) ou com corticosteroides se os aminossalicilatos forem contraindicados, ou não tolerados. Os corticosteroides orais ou fármacos que afetam a resposta imune também podem ser adicionados se a doença não responder aos aminossalicilatos. A colectomia é uma opção de tratamento se os sintomas não forem controlados ou se o paciente tiver uma qualidade de vida ruim com a terapia convencional ^{16,17}.

O tratamento atualmente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes com RCU é descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS), publicado pela Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002 que orienta também o monitoramento em relação à efetividade do tratamento. Para tratamento da proctite e proctossigmoidite Leve a Moderada o PCDT recomenda que os pacientes devem ser tratados com um supositório ou enema de mesalazina. Para tratamento da colite esquerda e da pancolite Leve a Moderada recomenda-se sulfasalazina, mesalazina, prednisona, azatioprina 2 ou 6-mercaptopurina dependendo da resposta e tolerância do paciente ¹⁸.

Os pacientes com doença leve a moderada que não responderem às medidas preconizadas descritas acima ou que tenha a forma grave da doença, o PCDT recomenda que os pacientes devem ser tratados em ambiente hospitalar com hidrocortisona e se não houver melhora, esses pacientes devem ser tratados com ciclosporina intravenosa em centros especializados ¹⁸.

O papel dos agentes anti-TNF- α (infliximabe, adalimumabe e golimumabe) ou vedolizumabe, um anticorpo monoclonal humano para $\alpha 4\beta 7$ integrina, para tratar RCU ativa moderada a grave naqueles que são intolerantes, tem contraindicações ou não responderam adequadamente a à terapia convencional, vem sendo recomendada em diretrizes internacionais



(5,18). O *American College of Gastroenterology* (ACG) recomenda terapia anti-TNF (adalimumabe, golimumabe ou infliximabe) em pacientes com RCU ativa moderada a grave, para indução de remissão e manutenção da remissão. O vedolizumabe é recomendado também para indução de remissão e manutenção em pacientes sem exposição prévia à biológicos e em pacientes com RCU ativa moderada a grave que falharam previamente com terapia anti-TNF¹⁹.

O Consenso Europeu Baseado em Evidências (*European Evidence-based Consensus*) sobre diagnóstico e tratamento da colite ulcerativa recomenda anti-TNF ou vedolizumabe como terapia biológica de primeira linha para tratamento da RCU moderada a grave, e, em caso de falha, um anti-TNF diferente ou vedolizumabe deve ser considerado. A colectomia é recomendada se outras terapias não alcançarem um benefício clínico claro²⁰.

4.3 Consulta prévia à sociedade

Uma vez que a atenção aos pacientes com RCU no Brasil está estabelecida por meio de PCDT, que prevê diferentes classes medicamentosas e linhas de tratamento, a Secretaria-Executiva da Conitec considerou relevante a realização de uma consulta prévia à associação de pacientes com RCU à sociedade médica relacionada, a fim de identificar necessidades em saúde ainda não atendidas no atual PCDT, assim como experiências da comunidade com a utilização dos medicamentos biológicos aprovados para esta patologia.

Foram enviados ofícios à Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn (ABCD) e à Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBPCP), à DII Brasil - Associação Nacional dos Portadores de Doenças Inflamatórias Intestinais: Doença de Crohn e Colite Ulcerativa e ao Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB) com esses questionamentos.

Apenas a ABCD apresentou suas considerações que estão descritas abaixo:

Realizamos um questionário online (conforme site da ABCD), que demonstrou em 80% dos 4000 respondedores terem mudado o seu ritmo de vida, de trabalho e de relacionamento, em função da doença; 40% destes 4000 pacientes não puderam cumprir com suas obrigações laborais.

Experiência com o tratamento disponível pelo SUS.

A prednisona serve para o manejo da fase aguda da doença e não pode ser usada na fase de manutenção, pois acarreta riscos metabólicos além de não cicatrizar a mucosa. A não cicatrização da mucosa no paciente com colite ulcerativa está intimamente ligada ao câncer e à evolução para doença grave, com necessidade de hospitalização, transfusões e, alto custo.



A sulfasalazina e a mesalazina têm distribuição irregular (ponto importantíssimo), e são medicações usadas na doença leve e moderada. A azatioprina e a 6-mercaptopurina são medicações que apresentam muitos efeitos colaterais (às vezes graves, como a pancreatite e a mielossupressão), e não exibem resultados adequados na colite ulcerativa... A ciclosporina é utilizada apenas em casos graves ou fulminantes, em ambiente hospitalar, não é utilizada para manutenção da remissão da doença.

A necessidade mais importante, não atendida ainda, em relação a estes medicamentos, certamente é a melhor distribuição da mesalazina, que deve ser uniforme em todo o país. Além disso, um grande número de pacientes não responde a estas medicações disponíveis, necessitando de terapia biológica imunossupressora ou cirurgia (colectomia total).

Experiência com biológicos no tratamento da Colite Ulcerativa.

O uso de biológico ... a terapia biológica modifica a progressão inflamatória da doença, mantendo a mucosa cicatrizada por longos períodos de tempo e aumentando a qualidade de vida dos pacientes. Em relação às (muito frequentes) manifestações extraintestinais, dermatológicas, reumatológicas, metabólicas, etc, a terapia biológica para o tratamento da doença de base (colite ulcerativa), proporciona cobertura também.

A experiência do ambulatório da PUCRS é absolutamente alinhada a estes resultados. A indicação de terapia biológica, independente de qual seja (todas são boas), é feita mediante critérios rigorosos de evidências de prognóstico clínico avançado da doença (ou seja, sinais de gravidade e de pouca resposta à terapia convencional não biológica), estando necessariamente de acordo com o screening prévio de exames excludentes de, por exemplo, a tuberculose, infecções oportunistas, neoplasias prévias e estado clínico geral do doente. Este processo deve ser obrigatório e decisivo no momento da indicação. A partir daí, temos um cenário de intensa responsabilidade, e em nosso serviço são observados bons resultados.

Em relação aos resultados esperados com a terapia biológica a ABCD apresentou as seguintes contribuições:

A visão do médico é de atingir a mucosa cicatrizada ... e um paciente sem sintomas. A visão do paciente é pela melhora imediata dos sintomas e ausência do sangramento nas fezes. As duas precisam encontrar-se, pois a cicatrização da mucosa é quem irá decidir a manutenção da remissão dos sintomas e a não evolução para o câncer colo retal.

Foi apresentado também, numerando por ordem de importância, os resultados esperados na visão do paciente: nota 9: não operar o intestino, nota 8: não ter ostomia; nota 7:



ausência de sangramento nas fezes e melhora imediata dos sintomas e nota 6: ausência de urgência e polievacuações

5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O adalimumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G 1 (IgG 1), modificador da doença, administrado por via subcutânea para o tratamento da colite ulcerativa e outras doenças debilitantes crônicas mediadas pelo fator de necrose tumoral (TNF-alfa ou TNF- α). É produzida por meio de tecnologia de DNA recombinante usando um sistema de expressão de células de mamíferos ²¹. O infliximabe é um bloqueador do fator de necrose tumoral (anti-TNF- α) e um anticorpo monoclonal quimérico IgG1 composto por regiões constantes humanas (75%) e variáveis murinas (25%) ²². O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano que forma complexos de alta afinidade e estabilidade, com ambas as formas bioativas solúveis e transmembranas do fator de necrose tumoral humano (TNF), que impede a ligação do TNF a seus receptores ²³. O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$ do linfócito humano, um mediador chave da inflamação gastrointestinal²⁴.

5.2 Ficha técnica

Tipo: medicamento

Princípio Ativo e nome comercial: adalimumabe (Humira[®]), infliximabe (Remicade[®], Bio-Manguinhos Infliximabe), golimumabe (Simponi[®]), vedolizumabe (Entyvio[®])

Apresentação: adalimumabe: 40 mg de solução injetável com sistema de aplicação (caneta). Infliximabe: pó liofilizado para solução concentrada para infusão de uso intravenoso. Golimumabe: solução injetável de 50 mg/0,5 mL, em embalagem com 1 caneta aplicadora. Vedolizumabe: pó liofilizado para solução injetável em frasco de uso único contendo 300 mg de vedolizumabe.

Fabricante: adalimumabe (Abbvie Farmacêutica LTDA); infliximabe (Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA e Fundação Oswaldo Cruz); golimumabe (Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA) e vedolizumabe (Takeda Pharma LTDA).

Indicação aprovada na Anvisa:



Adalimumabe, infliximabe e golimumabe são indicados para tratamento da:

- Artrite Reumatoide: tratamento da artrite reumatoide grave, ativa e progressiva em pacientes não tratados com metotrexato previamente.
- Artrite Psoriásica: reduzir os sinais e sintomas da artrite psoriásica (APs).
- Espondilite anquilosante (EA): tratamento da EA ativa em pacientes que responderam inadequadamente à terapia convencional.
- Espondiloartrite axial não radiográfica (espondiloartrite axial sem evidência radiográfica de EA) (apenas adalimumabe e golimumabe): tratamento de pacientes adultos com espondiloartrite axial grave sem evidência radiográfica de EA que possuam sinais objetivos de inflamação e que responderam inadequadamente ou que sejam intolerantes aos medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais.
- Doença de Crohn (apenas adalimumabe e infliximabe): tratamento da Doença de Crohn moderada a grave que apresentaram resposta inadequada à terapia convencional.
- Colite Ulcerativa ou Retocolite Ulcerativa: tratamento da colite ulcerativa RCU ativa moderada a grave em pacientes adultos que apresentaram uma resposta inadequada à terapia convencional incluindo corticosteroides e/ou 6-mercaptopurina (6- MP) ou azatioprina (AZA), ou em pacientes que são intolerantes ou contraindicados para estas terapias.
- Psoríase em placas: tratamento de psoríase em placas crônica moderada a grave em pacientes adultos com indicação de terapia sistêmica.
- Hidradenite supurativa (apenas adalimumabe): reduzir os sinais e sintomas de hidradenite supurativa ativa moderada a grave em pacientes adultos, nos quais a terapia antibiótica foi inadequada.
- Uveíte (apenas adalimumabe): tratamento de uveíte não infecciosa em pacientes adultos que tenham resposta inadequada ao uso de corticosteroides, que necessitem de redução/retirada de corticosteroides ou nos pacientes no qual o uso de corticosteroides é inapropriado.

Vedolizumabe é indicado para tratamento da:



- Colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).
- Doença de Crohn moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

Indicação proposta pelo demandante: tratamento da RCU moderada a grave.

Posologia e Forma de Administração:

Adalimumabe: a dose de indução recomendada de adalimumabe para pacientes adultos com colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa ativa moderada a grave é:

Início do tratamento - Semana 0: 160 mg por via subcutânea (a dose pode ser administrada em quatro injeções em um dia ou duas injeções por dia por dois dias consecutivos).
Semana 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções no mesmo dia).
Manutenção do tratamento: 40 mg a cada 14 dias por via subcutânea.

Infliximabe: Infusão intravenosa de 5 mg/kg, administrada por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses de infusões adicionais de 5 mg/kg nas semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, depois, a cada 8 semanas. Para pacientes adultos que tiverem resposta incompleta ou perda de resposta, deve-se considerar o ajuste da dose para até 10 mg/kg.

Golimumabe: para pacientes com peso corporal maior ou igual a 80 kg, 200 mg de golimumabe são administrados na forma de uma injeção subcutânea na Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2 e então, 100 mg a cada 4 semanas, consecutivamente. Para pacientes com peso corporal menor que 80 kg, 200 mg na Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2 e então, 50 mg a cada 4 semanas, consecutivamente.

Vedolizumabe: a dose recomendada é 300 mg, administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas.

Patente: Vedolizumabe (US2012151248: FORMULATION FOR ANTI- α 4 β 7 ANTIBODY. Aprovada em 2012 com validade estimada para 02/05/2032). Golimumabe (EP1309691B1: Anti-tnf antibodies, compositions, methods and uses. Validade estimada para 2021). Patentes de adalimumabe e infliximabe estão expiradas.

Contraindicações:

Adalimumabe é contraindicado para o uso em pacientes com conhecida hipersensibilidade ao adalimumabe ou quaisquer componentes da fórmula do produto, para



uso em pacientes com tuberculose ativa ou outras infecções graves, nomeadamente sepse e infecções oportunistas.

Infliximabe é contraindicado para o uso em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto ou a proteínas murinas; infecções graves como tuberculose, sepse, abscessos e infecções oportunistas; e insuficiência cardíaca moderada ou grave (NYHA – New York Heart Association - de classe funcional III/IV).

Golimumabe: contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

Vedolizumabe: contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Contraindicado na presença de infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

Precauções:

Adalimumabe, infliximabe e golimumabe não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas, incluindo infecções crônicas ou localizadas, até que as infecções estejam controladas. Em pacientes que foram expostos à tuberculose e pacientes que viajaram para áreas de alto risco de tuberculose ou de micoses endêmicas, como histoplasmose, coccidioomicoses, ou blastomicoses, os riscos e benefícios do tratamento com estes biológicos devem ser considerados antes de iniciar a terapia. Deve-se ter cautela ao administrar inibidores de TNF em pacientes portadores do vírus da hepatite B. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de anti-TNF em pacientes com doenças desmielinizantes do sistema nervoso periférico ou central, de início recente ou pré-existentes. Anti-TNFs devem ser utilizados com precaução em pacientes com insuficiência cardíaca ligeira (classe I/II da NYHA) (infliximabe é contraindicado).

Vedolizumabe: para as duas primeiras infusões, devem ser observados sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade aguda por aproximadamente duas horas após o término da infusão. Não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas graves, como tuberculose, sepse, citomegalovírus, listeriose e infecções oportunistas, até que as infecções sejam controladas.

Eventos adversos:

Adalimumabe: infecções no trato respiratório (incluindo infecção do trato respiratório inferior e superior, pneumonia, sinusite, faringite, nasofaringite e pneumonia por herpes viral). Infecções sistêmicas (incluindo sepse, candidíase e influenza), infecções intestinais, infecções de



pele e tecidos moles, infecções de ouvido, infecções orais (incluindo herpes simples, herpes oral e infecção dentária), infecções do trato reprodutivo, infecção do trato urinário, infecções fúngicas e infecções articulares entre outros.

Infliximabe: os eventos adversos mais comuns são infecções respiratórias (como bronquite, sinusite, resfriado), dor, febre, dor de cabeça, náusea, vômito, diarreia, tontura, tosse, erupção cutânea e cansaço. Alguns pacientes desenvolveram inflamação nos pulmões (como doença pulmonar intersticial) que podem levar a danos permanentes. Alguns pacientes tratados com Infliximabe apresentaram sintomas que podem assemelhar-se aos do lúpus. Alguns pacientes tratados com Infliximabe desenvolveram erupções liquenoides ou outras erupções cutâneas. O tratamento com agentes bloqueadores de TNF, como Infliximabe, pode resultar em uma reativação do vírus da hepatite B em pessoas portadoras entre outros.

Golimumabe: Infecção do trato respiratório superior (nasofaringite, faringite, laringite e rinite). Infecções bacterianas (tais como celulite), infecção do trato respiratório inferior (pneumonia), infecções virais (tais como gripe e herpes), bronquite, sinusite e infecções fúngicas superficiais e abscesso. Aumento na alanina aminotransferase, aumento na aspartato aminotransferase. Leucopenia (incluindo neutropenia) e anemia entre outros.

Vedolizumabe: Nasofaringite, cefaleia, artralgia, dor nas extremidades, bronquite, gastroenterite, infecção do trato respiratório superior, influenza, sinusite, faringite; parestesia; hipertensão; dor na orofaringe, congestão nasal, tosse; abscesso anal, fissura anal, náusea, dispepsia, constipação, distensão abdominal, flatulência, hemorroidas; erupção cutânea, prurido, eczema, eritema, suores noturnos, acne; espasmos musculares, lombalgia, fraqueza muscular, fadiga; febre.



TABELA 1. Medicamentos biológicos disponíveis no Brasil para tratamento da colite ulcerativa

| PRINCÍPIO ATIVO | LABORATÓRIO | PRODUTO | APRESENTAÇÃO | TIPO | Preço R\$ | | |
|-----------------|------------------------------------|----------------------------|---|------------|-----------|------------------------|------------------------|
| | | | | | PF 0% | SIASG | BPS |
| ADALIMUMABE | ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA | HUMIRA | 40 mg em seringa com 0,8 mL de dose única pronta para uso: embalagem com 2 blisters, cada um contendo 1 seringa pronta para uso e 2 envelopes com lenço umedecido em álcool. 40 mg em caneta com 0,8 mL*: embalagem com 2 blisters, cada um contendo 1 caneta e 2 envelopes com lenço umedecido em álcool. | Biológicos | 6573,62 | 477,34 ^a | 2.490,94 ^b |
| GOLIMUMABE | JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA | SIMPONI | Solução injetável de 50 mg/4,0 mL de golimumabe, em embalagem com 1 frasco-ampola. | Biológicos | 3171,33 | 1166,03 ^c | - |
| INFLIXIMABE | JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA | REMICADE | Pó liofilizado para solução concentrada para infusão em embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 100 mg de infliximabe. | Biológicos | 3289,32 | - | 1.590,54 ^d |
| INFLIXIMABE | FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ | BIO MANGUINHOS INFLIXIMABE | Pó liofilizado para solução concentrada para infusão em embalagem com 1 frasco-ampola de uso único com 100 mg de infliximabe. | Biológicos | 3289,32 | 846,84 ^{**} | - |
| VEDOLIZUMABE | TAKEDA PHARMA LTDA. | ENTYVIO | Pó liofilizado para solução injetável em frasco-ampola de uso único contendo 300 mg de vedolizumabe. | Biológicos | 10349,43 | 10.961,46 ^e | 10.961,47 ^f |

Fonte: CMED/ANVISA e Banco de Preços em Saúde

* O laboratório detentor do registro informa que não tem mais interesse na comercialização do medicamento, notificado à ANVISA em 21/03/2017, conforme atualização em 02/05/2017 da lista de medicamentos em descontinuação definitiva de fabricação ou importação. Fonte: ANVISA (<http://portal.anvisa.gov.br/descontinuacao-de-medicamentos>); ** Processo nº 25000.096086/2018-26 de 03/11/2019 Não consta; ^a Compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde registrado no Banco de Preços em Saúde (BPS), no período de 19/12/2018. Acesso em 22/07/2019. ^b Menor valor de compra praticado no período de 16/04/2018 a 28/06/2019 de acordo com dados do BPS. ^c Compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde registrado no BPS, no período de 10/12/2018. ^d Menor valor de compra praticado no período de 06/02/2018 a 27/02/2019 de acordo com dados do BPS. ^e Compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde registrado no BPS, no período de 11/01/2019. ^f Menor valor de compra praticado no período de 14/06/2018 a 05/06/2019 de acordo com dados do BPS.

PF 0%: Preço Fábrica (definido pela CMED/ANVISA) sem incidência do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços – ICMS; SIASG: Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais; SACH: sachê; TOP: tópicos.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é avaliar as evidências científicas sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário dos biológicos: adalimumabe, infliximabe, golimumabe e vedolizumabe, para tratamento da RCU, solicitado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (SCTIE) visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

6.1 Busca por Evidências

Com base na pergunta PICO estruturada na tabela abaixo, foi realizada uma busca na literatura, conduzida em 11 março de 2019, nas bases de dados: Medline (PubMed), Embase, Lilacs e Cochrane Library (**Erro! Fonte de referência não encontrada.**). Adicionalmente, busca anual de outros estudos foi realizada nas referências dos estudos que atenderam aos critérios de elegibilidade. Para a busca na base de dados PubMed e Embase, utilizou-se termos descritores *MeSH (Medical Subject Headings)* e, na Lilacs, os termos Decs (Descritores em Ciências da Saúde) combinados com palavras textuais com o objetivo de aumentar a sensibilidade da busca.

TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

| | |
|---------------------------------|--|
| População | Indivíduos com colite ulcerative moderada a grave com falha ao tratamento convencional |
| Intervenção (tecnologia) | adalimumabe, infliximabe, golimumabe e vedolizumabe |
| Comparação | adalimumabe, infliximabe, golimumabe, vedolizumabe e terapia convencional |
| Desfechos (Outcomes) | Qualidade de vida, resposta clínica, remissão clínica |
| Tipo de estudo | Ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com metanálises, estudo prospectivo ou retrospectivo com comparador ativo, estudos de vida-real comparativos |

Pergunta: O uso do adalimumabe, infliximabe, golimumabe e vedolizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com colite ulcerativa moderada a grave com falha ao tratamento convencional?

Critérios de inclusão e exclusão



Foram incluídos artigos originais, sem restrição de data de publicação ou linguagem, que tivessem descrito a eficácia comparativa entre adalimumabe, infliximabe, golimumabe, vedolizumabe ou terapia convencional. Foi priorizado para inclusão nos resultados, revisão sistemática com metanálises e estudos de mundo real que comparassem as tecnologias avaliadas. Foram excluídos os estudos envolvendo participantes não-humanos e estudos cujos comparadores fora placebo.

Avaliação da qualidade dos estudos incluídos

Para avaliação da qualidade dos estudos foram utilizadas ferramentas específicas de acordo com o desenho dos estudos encontrados. A qualidade das revisões sistemáticas com metanálise em rede foi avaliada pelo *PRISMA for Network Meta-Analyses* (PRISMA-NMA), já metanálises diretas foram avaliadas pelo AMSTAR 2. Estudos não randomizados foram avaliados pela escala de Newcastle-Ottawa.

Apresentação das evidências

Foram recuperados 5166 títulos nas bases de dados pesquisadas. Após exclusão de duplicatas e leitura de títulos e resumos, foram selecionados 29 artigos para leitura na íntegra, sendo oito incluídos na análise (Figura 1). As características dos estudos incluídos estão descritas no ANEXO 2.

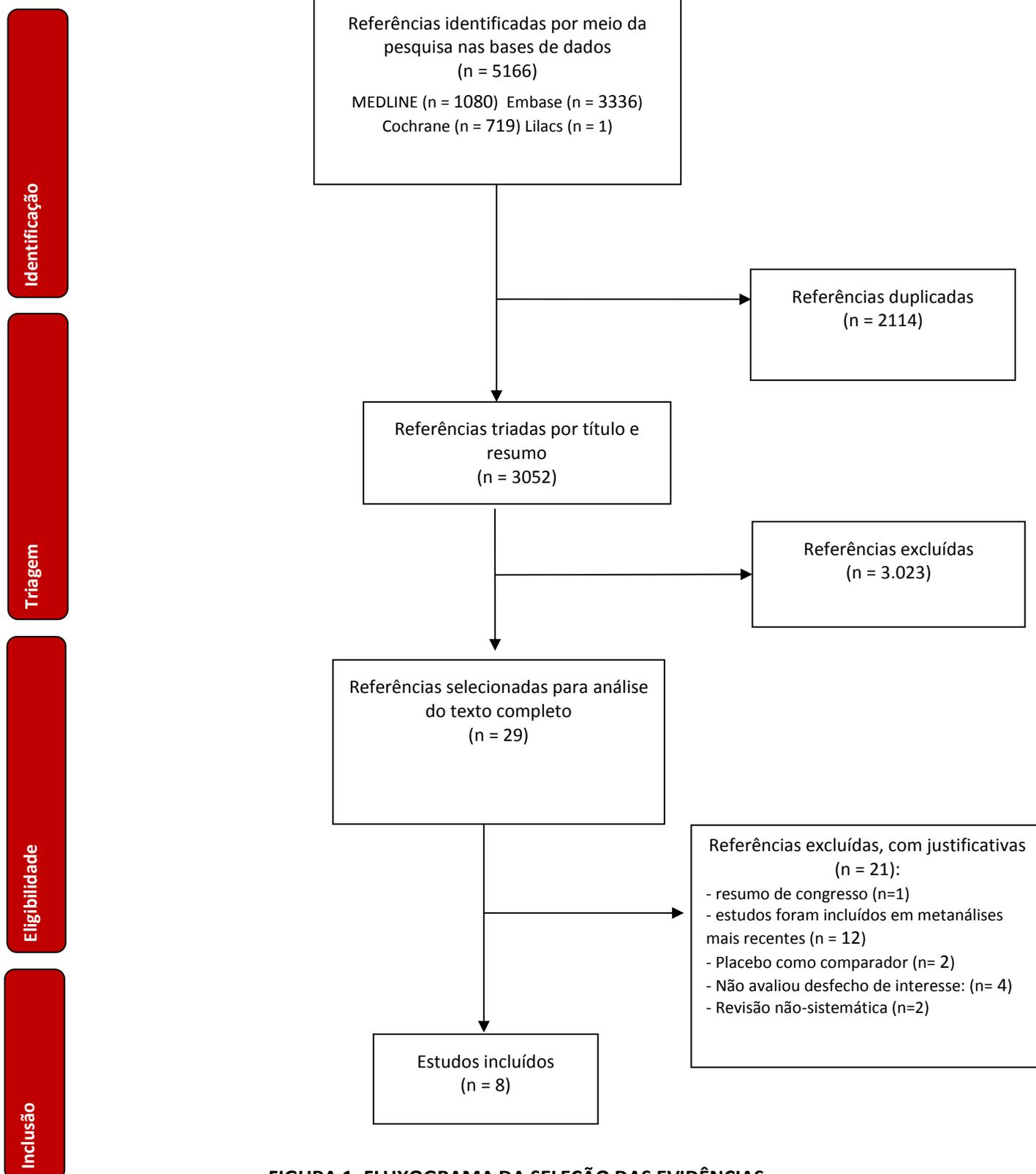


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



6.2 Evidência Clínica

Não foram encontrados estudos que comparem o golimumabe e vedolizumabe com as alternativas disponíveis no SUS. Uma metanálise foi encontrada descrevendo a eficácia do infliximabe e adalimumabe para tratamento da RCU em comparação com a terapia convencional²⁵. Foram incluídas três revisões sistemáticas de comparação indireta que avaliaram a eficácia e a segurança dos biológicos avaliados comparados entre si para o tratamento da RCU moderada a grave na fase ativa²⁶⁻²⁸. Foram incluídos quatro estudos comparativos de mundo real que avaliaram os desfechos de interesse, destes, dois avaliaram a eficácia do adalimumabe e infliximabe^{29,30}. Allamneni e colaboradores avaliaram a eficácia relativa do infliximabe e vedolizumabe em uma coorte bidirecional de 59 pacientes adultos com CU³¹. O outro estudo de mundo real incluído foi o de Renna e colaboradores que avaliaram a eficácia comparativa de adalimumabe e golimumabe³². As características dos estudos estão descritas no ANEXO1.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: qualidade de vida; para a terapia de indução, os desfechos de eficácia foram: **resposta clínica** (depende da definição do estudo); **remissão clínica** (score de Mayo ≤ 2 , sem subescore individual > 1); e **cicatrização da mucosa** (subescore de endoscopia de Mayo de 0 ou 1). Para a terapia de manutenção, os resultados do estudo foram **remissão clínica**, **cicatrização da mucosa** e **remissão clínica sustentada** (obtenção de remissão clínica ou resposta clínica na terapia de indução e manutenção). Também foi descrita a segurança do uso dos biológicos avaliados na RCU moderada a grave.

Nas metanálises em rede incluídas foram apresentados o “ranking” das intervenções, classificando os tratamentos de acordo com a superfície sob as curvas de classificação cumulativa (SUCRA). Um valor de SUCRA de 100% indica que o tratamento é seguro para ser o mais efetivo na rede, enquanto um valor de 0% indica que ele será o menos efetivo. Quanto maior o valor do SUCRA, melhor será o grau de intervenção na rede de metanálise³³.

Zhou e colaboradores avaliaram por metanálise, a eficácia comparativa de adalimumabe e infliximabe com a terapia convencional. O infliximabe teve efeitos estatisticamente significativos na indução da resposta clínica (Risco Relativo RR = 1,67; Intervalo de Confiança IC95% 1,12-2,50) na RCU em comparação à terapia convencional, mas não teve efeitos estatisticamente significativos na remissão clínica (RR= 1,63; IC95% 0,84-3,18). Por sua vez, adalimumabe mostrou eficácia estatisticamente significativa na indução de remissão clínica (RR = 1,82; 95% CI 1,24-2,67) e resposta clínica (RR = 1,36; 95% CI 1,13-1,64) em comparação com a terapia convencional²⁵.



- **Qualidade de vida**

Paschos e colaboradores avaliou o impacto das intervenções (infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe ou tofacitinibe) para RCU moderada a grave na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) ²⁸. O desfecho primário foi a mudança na diferença média nos escores de qualidade de vida. Os desfechos secundários incluíram a proporção de pacientes que obtiveram melhora clinicamente importante nos escores de qualidade de vida, conforme definido pelos pesquisadores de cada estudo individual, e a proporção de pacientes com escore total do IBDQ (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) ≥ 170 pontos.

Quatorze ensaios clínicos que avaliaram a QVRS foram incluídos nas análises. Em relação aos efeitos na qualidade de vida na indução da terapia, comparados entre si, o infliximabe foi superior ao adalimumabe (diferença de média - MD 9,58; IC95% 1,25-17,91) e golimumabe (MD 7,61; IC95% 0,24-14,99) e não foi superior ao vedolizumabe (MD -0,58; IC95% -9,35-8,20), mas a vantagem não foi mantida quando os intervalos preditivos foram incorporados na análise. Todas as intervenções foram associadas a maior proporção de pacientes com um aumento clinicamente significativo na pontuação do IBDQ de pelo menos 16 pontos da linha de base (resposta ao IBDQ) do que o placebo (infliximabe: OR 2,35; IC 95% 1,62-3,41, vedolizumabe: OR 1,98; IC95% 1,24-3,16 e adalimumabe: OR 1,38; IC95% 1,07-1,79). No entanto, os intervalos preditivos para o vedolizumabe e o adalimumabe cruzaram a linha de “não efeito”. Comparados entre si, vedolizumabe e adalimumabe não foi superior ao infliximabe, bem como o adalimumabe não foi superior ao vedolizumabe.

Ainda sobre a fase de indução do tratamento, uma melhora no escore físico médio (SF-36 *Physical Component Summary* - PCS) e mental (SF-36 *Mental Component Summary* - MCS) do SF-36 foi observada em pacientes tratados com infliximabe (PCS: MD 3,13; IC95% 1,19-5,07, MCS: MD 3,94; IC95% 2,69-5,19) e vedolizumabe (PCS: MD 2,60; IC95% 0,07-5,13, MCS: MD 4,60; IC95% 2,71-6,49) em comparação com o placebo. Os intervalos preditivos foram amplos, estendendo-se para ambos os lados da linha “sem efeito”. O vedolizumabe não foi diferente do infliximabe nos escores (SF-36 - PCS) e mental (SF-36 - MCS). Dados de comparações com os outros biológicos não foram encontrados.

O tratamento com vedolizumabe (MD 9,60; 95% IC 5,73-13,47) ou golimumabe (MD 6,60; IC95% 3,06-10,14) foi associado à melhora na média do escore EQ-5D VAS em comparação ao placebo. Não houve diferenças significativas nas comparações indiretas de golimumabe e infliximabe comparado ao vedolizumabe, e infliximabe comparado ao golimumabe, na resposta do EQ-5D VAS.



Segundo os autores, evidência de confiança baixa ou moderada sugere que na indução todas as intervenções melhoram a qualidade de vida quando avaliadas por instrumentos de QVRS genéricos e específicos da doença. Embora apenas o infliximabe e o vedolizumabe tenham alcançado uma melhora clinicamente significativa, não há evidências claras sobre a superioridade de qualquer agente em relação aos demais. Evidências sobre a terapia de manutenção são escassas e apenas dados sobre adalimumabe, vedolizumabe e tofacitinibe estão disponíveis, no entanto a eficácia comparativa apresentada no estudo teve como comparador o tofacitinibe, que não é alvo deste PTC. Dados comparativos da proporção de pacientes com escore total do IBDQ ≥ 170 pontos também estavam disponíveis apenas com o tofacitinibe. Evidência de confiança muito baixa sugere que todos os agentes têm um benefício na QVRS.

Fase de indução

- **Resposta clínica**

Bonovas e colaboradores avaliaram comparativamente, por meios de metanálise indireta, a eficácia e os danos do tofacitinibe e biológicos (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe) em indivíduos adultos não previamente expostos a antagonistas do TNF. A resposta clínica foi definida como uma diminuição do valor basal no escore clínico de Mayo de pelo menos 3 pontos e pelo menos 30%, com um decréscimo no subescore de sangramento retal de pelo menos 1 ponto ou subescore de sangramento retal absoluto de 0 ou 1. Os resultados apresentados pelos autores mostraram que o infliximabe foi significativamente melhor que o adalimumabe (OR: 2,01; IC95%: 1,36-2,98) e golimumabe (OR: 1,67; IC95%: 1,08-2,59) na indução de resposta clínica. No geral, infliximabe (SUCRA: 0,91) e vedolizumabe (SUCRA: 0,79) foram os mais bem classificados, seguido por golimumabe (SUCRA: 0,45) e adalimumabe (SUCRA: 0,27) para resposta clínica em pacientes sem exposição prévia à biológicos²⁶.

Allamneni e colaboradores realizaram um estudo de coorte bidirecional de pacientes adultos com RCU, para avaliar a resposta clínica comparativa do infliximabe com vedolizumabe. A resposta clínica foi definida como escore 4 ou menor, com remissão definida como escore de 0 - 1. Dos 59 pacientes que preencheram os critérios de inclusão, 27 e 32 pacientes foram induzidos com infliximabe e vedolizumabe, respectivamente. No total, 18/27 (66,7%) pacientes induzidos com infliximabe e 24/32 (78,1%) pacientes induzidos com vedolizumabe foram respondedores clínicos. Ao contabilizar a duração entre a indução e a avaliação da resposta



clínica, as taxas de resposta por 100 pessoas/semanas foram semelhantes para vedolizumabe (5,21/100 pessoas-semana) e infliximabe (5,38/ 100 pessoas-semana) ³⁴.

No estudo de Renna e colaboradores, a resposta clínica foi definida como redução de ≥ 2 pontos na escala parcial de Mayo em comparação com o valor basal, com um concomitante decréscimo da dose de esteroides até a sua descontinuação dentro de 8 semanas. No final do seguimento, o benefício clínico foi alcançado em 79/118 (66,9%) pacientes tratados com adalimumabe e em 37/79 (46,8%) pacientes tratados com golimumabe ($p = 0,008$) ³².

- **Remissão clínica**

Singh e colaboradores avaliou a eficácia comparativa e segurança de diferentes terapias em primeira linha (pacientes sem exposição prévia à biológico) e de segunda linha (exposição prévia a fator de necrose tumoral (TNF) - α) para RCU moderada a grave, por meio de uma revisão sistemática e metanálise em rede de 12 ECR ²⁷.

Na metanálise direta, todos os agentes foram superiores ao placebo na indução de remissão clínica, e o tamanho do efeito foi maior para infliximabe (OR: 4,22) e vedolizumabe (OR: 4,26). Na metanálise de rede, houve confiança moderada nas estimativas que apoiam o uso de infliximabe sobre adalimumabe (OR: 2,33; IC95%, 1,17-4,64) na remissão clínica na fase de indução. Não houve diferença significativa na eficácia do infliximabe e vedolizumabe como agente de primeira linha, com baixa confiança nas estimativas (OR: 0,96; IC95%, 0,30-3,09).

No geral, infliximabe (SUCRA: 0,85) e vedolizumabe (SUCRA: 0,82) foram os mais bem classificados, seguido por golimumabe (SUCRA: 0,58) e adalimumabe (SUCRA: 0,31) para induzir remissão clínica em pacientes sem exposição prévia à biológicos. Com uma taxa combinada de placebo de atingir uma remissão de 9,8% (variação de 5,7 a 21,9) nos ensaios incluídos, os autores estimaram que 30,9%, 31,6%, 23,0%, 18,9% e 16,1% de pacientes tratados com infliximabe, vedolizumabe, golimumabe, tofacitinibe e adalimumabe, respectivamente, alcançariam indução de remissão ²⁷.

A eficácia comparativa de adalimumabe e golimumabe na colite ulcerativa foi avaliada em um estudo baseado em dados coletados prospectivamente. Ao todo foram incluídos 118 pacientes tratados com adalimumabe e 79 tratados com golimumabe, sendo os indivíduos avaliados após 8 semanas e no final do seguimento. A remissão clínica foi definida como score parcial de Mayo < 2 sem uso de esteroides. Após 8 semanas, a remissão livre de esteroides ocorreu em 48/118 (40,7%) pacientes no grupo adalimumabe e em 20/79 (25,3%) pacientes no grupo golimumabe ($p = 0,038$) ³².



- **Cicatrização da mucosa**

Na metanálise direta, todos os agentes foram superiores ao placebo na indução da cicatrização da mucosa, e o tamanho do efeito foi maior para o infliximabe (OR: 3,32) e vedolizumabe (OR: 2,91). Na metanálise em rede houve alta confiança nas estimativas que apoiam o uso de infliximabe sobre adalimumabe (OR: 2,10; IC95%, 1,35-3,25), e sobre golimumabe (OR: 1,91; IC95%, 1,20-3,03). Não houve diferença significativa na eficácia do infliximabe e do vedolizumabe na indução da cicatrização da mucosa, com baixa confiança nas estimativas (OR, 1,14; IC95%, 0,56-2,30). No geral, infliximabe (SUCRA: 0,91) e vedolizumabe (SUCRA: 0,81) foram os mais bem classificados, seguido por golimumabe (SUCRA: 0,41) e adalimumabe (SUCRA: 0,32). Com uma taxa combinada de placebo de atingir cicatrização da mucosa de 30,2% (variação de 16,3 a 41,5ª metanálise) nos estudos incluídos, os autores estimaram que 59,0%, 55,7%, 46,8%, 42,9% e 40,6% dos pacientes tratados com infliximabe, vedolizumabe, tofacitinibe, golimumabe e adalimumabe, respectivamente, alcançariam a indução da cicatrização da mucosa²⁷. Resultados semelhantes foram encontrados na metanálise em rede de Bonovas e colaboradores, com um SUCRA estimado para o infliximabe de 0,89 e para o vedolizumabe 0,82 (24).

- **Segurança**

Segundo Singh e colaboradores, em sua análise de segurança dos biológicos na RCU, a taxa geral de eventos para resultados de eventos importantes foi baixa; portanto, uma metanálise de rede formal não foi realizada. No geral, a taxa mediana de eventos adversos graves com intervenção ativa foi de 4,2% (intervalo interquartil - IQR: 3,4-11,4); numericamente, a taxa foi mais alta com infliximabe (10,7% -21,5%). A taxa mediana de infecções graves em ensaios de indução foi de 1,3% (IQR: 0,3-2,1)²⁷.

Fase de manutenção

- **Remissão clínica**

Comparado ao placebo, infliximabe e adalimumabe foram superiores para manutenção da remissão clínica. Comparados entre si, infliximabe foi superior ao adalimumabe (OR: 1,17; IC95% 0,62-2,20; SUCRA: 0,83 para infliximabe e 0,67 para adalimumabe). Da mesma forma, o vedolizumabe e golimumabe foram superiores ao placebo para manutenção da remissão clínica. Nenhuma diferença significativa foi observada na comparação indireta entre os mesmos, sendo



igualmente eficazes na manutenção da remissão em um subconjunto de pacientes que responderam à terapia de indução (SUCRA: golimumabe - 0,65; vedolizumabe - 0,61) ²⁷.

Uma revisão retrospectiva de prontuários foi realizada para avaliar a eficácia no mundo real entre adultos com RCU tratados com adalimumabe e infliximabe. Ao todo, dados de 804 pacientes foram recuperados, sendo 380 usando adalimumabe e 424 em uso de infliximabe. As características clínicas basais foram semelhantes entre os grupos. A taxa de remissão clínica foi definida como tendo um escore parcial de Mayo inferior a 3, com nenhum dos escores dos componentes em ou acima de 2. As taxas de remissão clínica após 6 meses de terapia de manutenção foram de 76,8% e 71,7%, para adalimumabe e infliximabe, respectivamente ³⁰.

No estudo prospectivo de Renna e colaboradores, no final do seguimento, a remissão livre de esteroides ocorreu em 50/118 (42,4%) pacientes tratados com adalimumabe e em 23/79 (29,1%) pacientes tratado com golimumabe ($p = 0,082$)³².

- **Cicatrização da mucosa**

Comparado ao placebo, infliximabe e adalimumabe foram superiores na manutenção da cicatrização da mucosa e não houve diferença quando comparados entre si (OR, 1,31; 95 IC% 0,75 - 2,28, SUCRA, 0,93 para o infliximabe e 0,57 para o adalimumabe). O infliximabe (SUCRA: 0,83) foi mais bem classificado que o adalimumabe (SUCRA: 0,67) para induzir manutenção da cicatrização da mucosa em pacientes sem exposição prévia à biológicos ²⁷. Nenhuma diferença significativa foi observada em comparações indiretas, com todos os agentes sendo igualmente eficazes para a cicatrização da mucosa: golimumabe: 0,60; vedolizumabe: 0,74).

- **Segurança**

Na metanálise de rede, nenhum biológicos foi significativamente pior do que o placebo nas taxas de eventos adversos graves. Houve uma tendência de menor risco de eventos adversos sérios com vedolizumabe (OR: 0,47; IC95% 0,21-1,06; SUCRA: 0,91), comparado ao placebo, o que pode estar relacionado ao controle efetivo da doença. Houve um risco numericamente maior de infecções com infliximabe (OR: 1,30; IC95% 0,92-1,83; SUCRA: 0,50) e adalimumabe (OR: 1,23; IC95% 0,91-1,65; SUCRA: 0,56), comparado ao placebo, embora sem significância estatística ²⁷.

Estudos adicionais de mundo real

Em um estudo prospectivo canadense, a taxa de resposta na terapia de indução foi de 96,4% para infliximabe e 80% para adalimumabe. As taxas de resposta na fase de manutenção



da remissão com o uso do infliximabe (77,8%) e adalimumabe (70,0%) foram semelhantes ($P = 0,7190$). A resposta foi definida pela avaliação global do médico e incluiu a combinação das três características clínicas: normalização da frequência intestinal, ausência de sangue com defecação e redução gradual dos corticosteroides para zero ²⁹.

Outro estudo retrospectivo avaliou a eficácia comparativa de anti-TNF com vedolizumabe em 110 pacientes, sendo 59 (45%) tratados com anti-TNF e 51 (50%) tratados com vedolizumabe. O estado de remissão clínica foi definido com base na avaliação composta de achados clínicos (ausência de dor abdominal, diarreia ou sangramento retal), marcadores inflamatórios, achados radiológicos e endoscópicos obtidos como parte do padrão de cuidado. Ao final de 3 meses, o uso de anti-TNF e vedolizumabe não foram diferentes (43% v.s. 35%, OR 1,74, IC 95% 0,74- 4,13) na obtenção da remissão clínica. Não houve diferença entre o anti-TNF e o vedolizumabe após 6 e 12 meses ³⁵.

Nova busca por evidências

Alguns pacientes podem experimentar uma perda de resposta ao longo do tempo, ou desenvolver intolerância a um agente biológico específico ³⁶. Com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança nesta população foi realizado uma busca adicional na literatura de estudos que incluíram nas análises pacientes com uso prévio de anti-TNF. Para tanto, um novo PICO foi elaborado (Tabela 3), modificando apenas a população de estudo, e uma nova pergunta de pesquisa foi estruturada. A busca foi a mesma descrita anteriormente neste documento.

TABELA 3. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

| | |
|---------------------------------|--|
| População | Indivíduos com colite ulcerativa moderada a grave com exposição prévia a um biológico |
| Intervenção (tecnologia) | adalimumabe, infliximabe, golimumabe e vedolizumabe |
| Comparação | adalimumabe, infliximabe, golimumabe, vedolizumabe e terapia convencional |
| Desfechos (Outcomes) | Qualidade de vida, resposta clínica, remissão clínica |
| Tipo de estudo | Ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com metanálises, estudo prospectivo ou retrospectivo com comparador ativo, estudos de vida-real comparativos |

Pergunta: O uso do adalimumabe, infliximabe, golimumabe e vedolizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com colite ulcerativa moderada a grave que fizeram uso prévio de biológico?



Foram incluídos uma revisão sistemática com metanálise em rede, mesma descrita para a população não exposta previamente a biológicos ²⁷ e um estudo de mundo real, todos incluídos na análise anterior. Os resultados dos estudos foram descritos com os mesmos desfechos clínicos da análise descrita anteriormente.

Fase de indução

- **Remissão clínica**

Singh e colaboradores avaliou a eficácia comparativa e a segurança de diferentes terapias em primeira e segunda linha de tratamento para RCU moderada a grave, por meio de uma revisão sistemática e metanálise em rede ²⁷. No total, quatro ECRs incluindo 967 pacientes com RCU moderada a grave com exposição prévia a agentes anti-TNF foram identificados. Não houve ensaios com infliximabe ou golimumabe em pacientes com exposição prévia ao anti-TNF, que preencheram os critérios de inclusão estabelecidos no estudo ²⁷.

Na metanálise direta, o adalimumabe ou vedolizumabe não foi superior ao placebo para indução de remissão clínica. Evidências de baixa qualidade apoiaram o uso de vedolizumabe (OR, 3,30; IC95%, 0,68-16,11) e adalimumabe (OR, 1,36; IC95%, 0,49-3,80), para indução de remissão clínica, devido à gravidade da doença. No geral, o vedolizumabe (SUCRA 0,62) foi mais bem classificado que o adalimumabe (SUCRA 0,31) para induzir a remissão clínica em pacientes com RCU moderada a grave com exposição prévia aos agentes anti-TNF. Com uma taxa combinada de placebo de alcançar uma remissão clínica de 3,3% (variação de 0-6,9) nos ensaios incluídos, os autores estimaram que 10,1% e 4,4% dos doentes tratados com vedolizumabe e adalimumabe, respectivamente, alcançariam indução de remissão.

- **Resposta clínica**

No estudo de Allamneni e colaboradores foram incluídos 78 pacientes, sendo 46 induzidos com infliximabe e 32 pacientes com vedolizumabe. Entre os pacientes que tiveram exposição prévia a um anti-TNF, dos quais havia 25 pacientes (6 induzidos com infliximabe, 19 com vedolizumabe), houve uma taxa de resposta maior para vedolizumabe (78,9%) comparado ao infliximabe (33,3%). No entanto, devido ao pequeno tamanho da amostra os resultados devem ser interpretados com cautela. A resposta clínica foi definida como escore 4 ou menor, com remissão definida como escore de 0 – 1 ³⁴.



- **Cicatrização da mucosa** (subscore de endoscopia de Mayo de 0 ou 1)

Na metanálise de rede de Singh e colaboradores, comparada ao placebo, evidências de baixa qualidade sustentaram o uso de vedolizumabe (OR 1,69; IC95% 0,78-3,64) para indução da cicatrização da mucosa em pacientes com exposição prévia ao anti - TNF. Em contraste, o adalimumabe não foi superior ao placebo na indução da cicatrização da mucosa (OR, 1,10; IC95%, 0,59-2,04). No geral, o vedolizumabe (SUCRA, 0,57) foi mais bem classificado que o adalimumabe (SUCRA, 0,27) na indução de cicatrização da mucosa em pacientes com colite ulcerativa moderada a grave com exposição prévia aos agentes anti-TNF. Com uma taxa combinada de placebo de atingir cicatrização da mucosa de 16,1% (variação de 5,7 a 26,7) em estudos incluídos, os autores estimaram que 24,5% e 17,4% dos pacientes tratados com vedolizumabe e adalimumabe, respectivamente, alcançariam cicatrização da mucosa ²⁷.

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Foi realizada uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade do tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, comparando as seguintes estratégias terapêuticas: infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe.

População alvo

A população alvo do modelo é de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave, refrataria ao tratamento convencional, semelhante à população incluída nos ensaios clínicos pivotais de imunobiológicos nesta doença. A idade de início dos pacientes na avaliação econômica é de 40 anos, considerando um peso médio de 70 kg.

Horizonte, perspectiva e taxa de desconto

O modelo foi desenvolvido com horizonte de toda a vida. A perspectiva considerada foi aquela do Sistema Único de Saúde, como fonte pagadora dos insumos e serviços em saúde. Foi utilizada uma taxa de desconto de 5%, tanto para custos como efetividade.

Comparadores

Foram consideradas quatro terapias para serem comparadas entre si:

- Infliximabe;
- Adalimumabe;
- Golimumabe;
- Vedolizumabe.



Desfechos

Os desfechos considerados foram anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs – *quality adjusted life years*).

Modelo econômico

Foi construída árvore de decisão seguido de um modelo de Markov, utilizando como base o modelo desenvolvido por Wilson et al. 2018 ³⁷. Os estados de saúde no modelo foram remissão definida como obtenção de um escore de Mayo 0-2; doença leve (escore Mayo 3-5), doença moderada a grave (escore Mayo 6-12), cirurgia, remissão pós-cirúrgica e complicações pós-cirúrgicas. Morte foi considerado como um estado absorvivo e foi considerada semelhante à da população geral ³⁸.

Os pacientes entram no modelo com doença moderada a grave. Esses pacientes são designados para um dos quatro biológicos avaliados e monitorados quanto a resposta de indução. A estrutura da árvore de decisão foi utilizada para modelar a fase de indução do tratamento (Figura 2). O critério para resposta foi uma queda no escore de Mayo de 3 ou mais. As pessoas que obtiveram resposta na fase de indução com biológico permaneceram no tratamento atribuído na fase de manutenção. Pacientes que não responderam durante a fase de indução saíam do modelo. O indivíduo após a indução, entraria no modelo de Markov (Figura 3), de acordo com as probabilidades inseridas, em remissão, resposta, ou doença ativa. No presente modelo, não foi testada nenhuma estratégia de troca para uma segunda linha de imunobiológicos em caso de falha da primeira terapia. Uma vez que os pacientes fazem a transição para a cirurgia, eles interrompem a farmacoterapia e entram na parte da cirurgia do modelo de Markov. Esses pacientes podem permanecer livres de complicações (remissão pós-cirurgia) ou apresentar complicações (complicações pós-cirurgia). Assumimos que as pessoas não repetiriam a cirurgia, e quando saíssem do estado de saúde da cirurgia permaneceriam no estado de complicações pós-cirurgia, ou estado de remissão, pelo restante do horizonte de tempo modelado. A representação esquemática do modelo é mostrada na Figura 1 e 2.

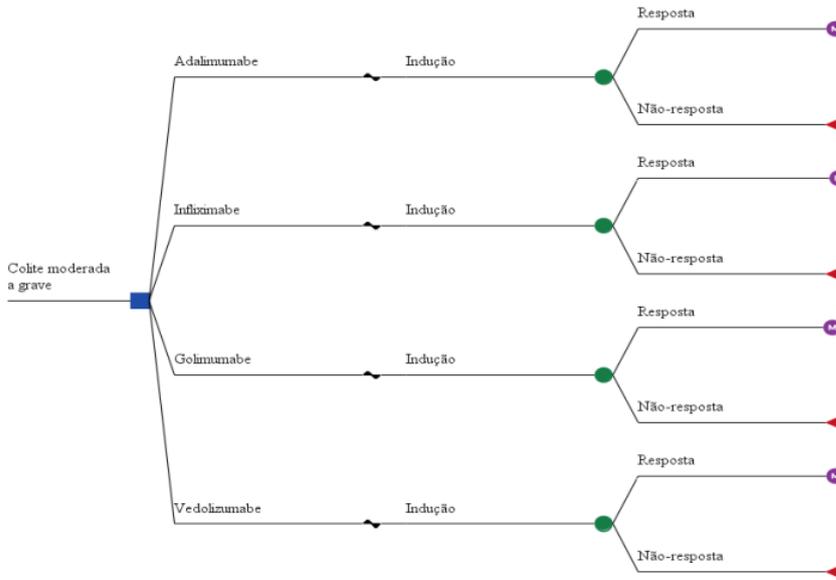


FIGURA 2. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA ÁRVORE DE DECISÃO.

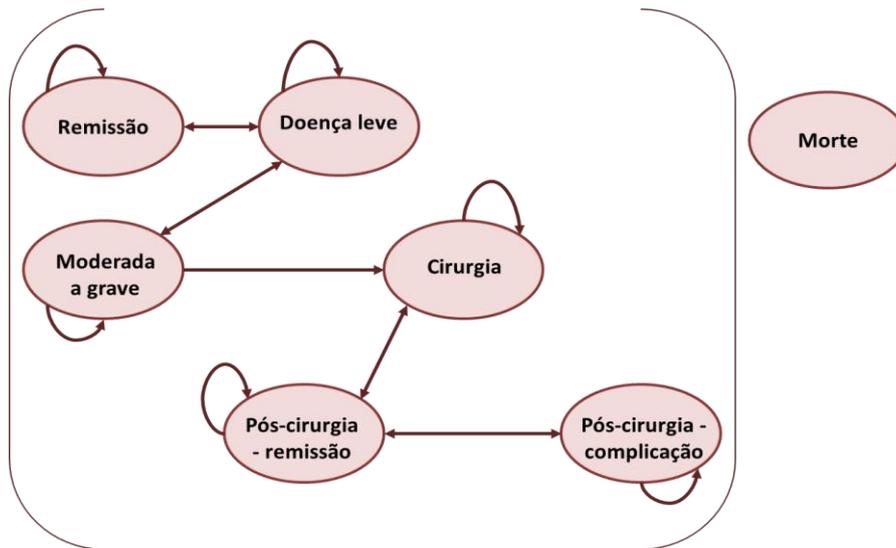


FIGURA 3. REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MODELO DE MARKOV.

Obs.: As setas representam as possíveis transições no modelo. No intuito de facilitar a visualização das demais transições, as setas que ligam todos os estados ao óbito foram suprimidas; porém, em qualquer ciclo do modelo, os pacientes situados em qualquer um dos demais estados de saúde tem a possibilidade de evoluir a óbito.

O horizonte na árvore de decisão foi de seis semanas e o ciclo do modelo é de oito semanas. A população do modelo consistia em indivíduos sem exposição prévia a um biológico, com idade mínima de 40 anos e com peso médio de 70 kg.



As probabilidades de transição, conforme expressas na Tabela 5, foram recuperadas do estudo de Wilson et al. 2018. Além das probabilidades de transição entre os estados de atividade de doença da CU, todos os sujeitos, em qualquer estado, estavam sujeitos a uma probabilidade de morte por qualquer causa, equivalente à mortalidade geral da população brasileira para esta faixa etária.

Valores de utilidade

Não foram encontrados dados nacionais de utilidade para a RCU, sendo empregados no presente valores do estudo de Swinburn et al. 2012³⁹ conforme descrito no relatório de avaliação do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para incorporação do vedolizumabe⁴⁰. Para este modelo assumiu-se que a utilidade associada à cirurgia era a mesma que a presença de colite ulcerativa moderada a grave. Também assumiu que as pessoas com complicações pós-cirúrgicas teriam um decréscimo de utilidade de 0,17 em relação às pessoas em remissão pós-operatória, para explicar as complicações (o decréscimo de 0,17 da utilidade foi baseado em Arseneau et al.⁴¹). Os valores empregados variam entre 0,42 para complicações cirúrgicas e 0,91 na remissão, conforme apresentados na Tabela 5.

Utilização de insumos e custos

As doses de imunobiológicos consideradas no modelo seguiram a posologia descrita em bula. Os valores unitários dos biológicos foram recuperados no Banco de Preços em Saúde (<http://bps.saude.gov.br/login.jsf>) e no Painel de Preços do Ministério da Economia (<http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/analise-materiais>), correspondendo ao preço das compras públicas mais recentes. Assim, os valores do tratamento no primeiro ano e no seguinte estão descritos na tabela abaixo.

TABELA 4. CUSTO COM BIOLÓGICO PARA TRATAMENTO DA COLITE ULCERATIVA MODERADA A GRAVE

| Medicamentos | Apresentação | Valor da indução | Valor da manutenção 1º ano | Valor da manutenção |
|--------------|---------------------|------------------|-------------------------------|---------------------|
| adalimumabe | Seringa 40mg | R\$ 2.864,04 | R\$ 11.933,50 | R\$ 12.410,84 |
| infiximabe | Frasco-ampola 100mg | R\$ 10.162,08 | R\$16.936,80 | R\$20.324,16 |
| golimumabe | Seringa 50mg | R\$ 6.996,18 | R\$ 13.992,36 | R\$ 15.158,39 |
| vedolizumabe | Frasco-ampola 300mg | R\$ 32.884,38 | R\$ 54.807,30 | R\$65.768,76 |

Além dos custos com os fármacos, foi acrescentado o valor de aplicação por via endovenosa para o infiximabe e vedolizumabe, sendo considerado o valor diário de uma Autorização de Internação Hospitalar (AIH) para Doença de Crohn e Colite Ulcerativa



apresentado no DATASUS (R\$103,13). Os dados de utilização de recursos de saúde, incluindo a visita anual do médico, a hospitalização, exames de sangue e colonoscopia eletiva e de emergência, foram obtidos a partir dos dados de Wu et al, 2018 ⁴².

O custo do vedolizumabe foi variado na análise considerando o valor proposto pela empresa fabricante, visando sua incorporação para Doença de Crohn (R\$ 4.754,11 com os impostos).



TABELA 5. VARIÁVEIS USADAS NO MODELO

| Variável | Valor no caso base | Limite inferior | Limite superior | Referência |
|---|--------------------|-----------------|-----------------|--------------------|
| Efeito dos tratamentos - fase de indução | | | | Wilson et al. 2018 |
| Probabilidade de resposta na indução - adalimumabe | 0,496 | 0,445 | 0,547 | |
| Probabilidade de resposta na indução - infliximabe | 0,681 | 0,622 | 0,739 | |
| Probabilidade de resposta na indução - golimumabe | 0,57 | 0,509 | 0,630 | |
| Probabilidade de resposta na indução - vedolizumabe | 0,623 | 0,588 | 0,658 | |
| Efeito dos tratamentos - manutenção (1º ciclo) | | | | Wilson et al. 2018 |
| remissão para remissão - adalimumabe | 0,980 | 0,950 | 0,995 | |
| remissão para remissão - infliximabe | 0,920 | 0,850 | 0,960 | |
| remissão para remissão - golimumabe | 0,947 | 0,907 | 0,977 | |
| remissão para remissão - vedolizumabe | 0,927 | 0,857 | 0,975 | |
| remissão para doença leve - adalimumabe | 0,020 | 0,005 | 0,040 | |
| remissão para doença leve - infliximabe | 0,080 | 0,146 | 0,032 | |
| remissão para doença leve - golimumabe | 0,053 | 0,023 | 0,093 | |
| remissão para doença leve - vedolizumabe | 0,073 | 0,025 | 0,143 | |
| doença leve para remissão - adalimumabe | 0,152 | 0,127 | 0,178 | |
| doença leve para remissão - infliximabe | 0,027 | 0,030 | 0,019 | |
| doença leve para remissão - golimumabe | 0,050 | 0,040 | 0,060 | |
| doença leve para remissão - vedolizumabe | 0,200 | 0,160 | 0,240 | |
| doença leve para doença leve - adalimumabe | 0,559 | 0,484 | 0,632 | |
| doença leve para doença leve - infliximabe | 0,678 | 0,575 | 0,773 | |
| doença leve para doença leve - golimumabe | 0,622 | 0,544 | 0,697 | |
| doença leve para doença leve - vedolizumabe | 0,620 | 0,491 | 0,737 | |
| doença leve para moderada a grave - adalimumabe | 0,289 | 0,241 | 0,338 | |
| doença leve para moderada a grave - infliximabe | 0,295 | 0,390 | 0,206 | |
| doença leve para moderada a grave - golimumabe | 0,323 | 0,259 | 0,390 | |
| doença leve para moderada a grave - vedolizumabe | 0,180 | 0,145 | 0,217 | |
| moderada a grave para doença leve - adalimumabe | 0,080 | 0,042 | 0,122 | |
| moderada a grave para doença leve - infliximabe | 0,159 | 0,089 | 0,244 | |
| moderada a grave para doença leve - golimumabe | 0,179 | 0,123 | 0,244 | |



| | | | |
|---|-------|--------|--------|
| moderada a grave para doença leve - vedolizumabe | 0,281 | 0,184 | 0,389 |
| moderada a grave para moderada a grave - adalimumabe | 0,910 | 0,870 | 0,950 |
| moderada a grave para moderada a grave - infliximabe | 0,830 | 0,750 | 0,900 |
| moderada a grave para moderada a grave - golimumabe | 0,813 | 0,749 | 0,869 |
| moderada a grave para moderada a grave - vedolizumabe | 0,711 | 0,604 | 0,807 |
| moderada a grave para cirurgia | 0,008 | 0,0064 | 0,0096 |
| cirurgia para cirurgia | 0 | 0 | 0 |
| cirurgia para remissão cirúrgica | 0,950 | 0,000 | 0,950 |
| cirurgia para complicação cirúrgica | 0,050 | 0 | 0,50 |
| complicação cirúrgica para complicação cirúrgica | 1,00 | 0,00 | 1,00 |
| remissão cirúrgica para remissão cirúrgica | 1,00 | 0,00 | 1,00 |

Valores de utilites

| | | | | |
|-----------------------------|------|---|---|----------------------|
| Remissão | 0,91 | - | - | Swinburn et al. 2012 |
| Doença leve | 0,8 | - | - | Swinburn et al. 2012 |
| Doença moderada a grave | 0,55 | - | - | Swinburn et al. 2012 |
| Colectomia | 0,55 | - | - | Swinburn et al. 2012 |
| Remissão pós-cirúrgica | 0,59 | - | - | Swinburn et al. 2012 |
| Complicações pós-cirúrgicas | 0,42 | - | - | |

Custos

| | | | | |
|--|--------------|---|---|--------|
| Custo de exames, consultas e hospitalizações | | | | |
| Remissão | R\$ 738,21 | - | - | SIGTAP |
| Doença leve | R\$ 1.328,09 | - | - | SIGTAP |
| Doença moderada a grave | R\$ 2.031,88 | - | - | SIGTAP |
| Cirurgia | R\$ 1.403,91 | | | |
| Remissão pós cirurgia | R\$ 513,13 | | | |
| Complicação cirúrgica | R\$ 3.045,21 | | | |



O valor considerado para as consultas médicas foi o procedimento para tratamento de enterites e colites não infecciosas registrada no SIGTAP sob o código 0303070099, já para tratamento das complicações cirúrgicas foi considerado o procedimento “tratamento de complicações de procedimentos cirúrgicos ou clínicos” disponível no DATASUS (código 0308040015). Através de tabulação dos dados de procedimentos associados aos CIDs contemplados pela colite ulcerativa foi possível verificar que estes procedimentos são atribuídos a indivíduos com colite ulcerativa. Para internação foi utilizado o valor médio da AIH atribuída à enfermidade conforme dados do DATASUS. Com base nos preços tabelados no SIGTAP os exames bioquímicos totalizaram R\$26,99. Os custos por estado de saúde estão descritos na tabela 6.



TABELA 6. CUSTOS DETALHADOS DOS ESTADOS DE SAÚDE INCLUÍDOS NO MODELO ECONÔMICO

| Custos (R\$) | Indução | | Remissão | | Doença leve | | Doença ativa | | Pós cirurgia | | Cirurgia complicação | | |
|---|----------|-------------|----------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|----------------------|-------------|----------|
| | Qtde | Total (R\$) | Qtde | Total (R\$) | Qtde | Total (R\$) | Qtde | Total (R\$) | Qtde | Total (R\$) | Qtde | Total (R\$) | |
| Administração | | | | | | | | | | | | | |
| valor médio de AIH/ por dia | 103,13 | | | | | | | | | | | | |
| Consultas | | | | | | | | | | | | | |
| 0303070099 - Tratamento de enterites e colites | 204,15 | 2 | 408,30 | 2,0 | 408,30 | 4,50 | 918,68 | 6,50 | 1.326,98 | 1,5 | 306,23 | 1,75 | 357,26 |
| Exames | | | | | | | | | | | | | |
| Exames bioquímicos | 26,99 | 1 | 26,99 | 3,3 | 87,72 | 3,9 | 105,26 | 6,5 | 175,44 | 1,5 | 9,75 | 3,3 | 21,13 |
| 0209010029 - Colonoscopia | 112,66 | 1 | 112,66 | 0,2 | 22,53 | 0,50 | 56,33 | 2,00 | 225,32 | 1,25 | 140,83 | 0,65 | 73,23 |
| Hospitalização | | | | | | | | | | | | | |
| Dias de permanência | 732,19 | 0 | 0 | 0,3 dias | 219,66 | 0,3 | 219,66 | 0,3 | 219,66 | 0 | 0,00 | 3,25 | 2.379,62 |
| Colonoscopia de emergência | 112,66 | 0 | 0 | 0 | 0,0 | 0,25 | 28,17 | 0,75 | 84,50 | 0,5 | 56,33 | 0,13 | 14,65 |
| Cirurgia | | | | | | | | | | | | | |
| 0308040015 - Tratamento de complicações cirúrgicas | 199,33 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,00 | 1 | 199,33 |
| Colectomia total | 1.403,91 | | 0 | 0 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |
| Total (R\$) | | | 547,95 | | 738,21 | | 1.328,09 | | 2.031,88 | | 513,13 | | 3.045,21 |



Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas nos parâmetros do modelo. Os dados de probabilidade foram variados de acordo com os valores de intervalo de confiança descritos na tabela 5. Valores de custos foram variados arbitrariamente em $\pm 20\%$. Também foi realizada análise de sensibilidade probabilística, para avaliar a robustez global dos resultados. As probabilidades de transição entre os estados foram variadas com distribuição Dirichlet e as probabilidades de resposta e de iniciar em um dos estados de saúde foram variados por distribuição Beta. Os custos de cada estado de saúde foram variados com distribuição gama.

Resultados

Os resultados da análise de custo-efetividade foram convertidos para dados anuais e a relação de custo-efetividade são mostrados na Tabela 7. O tratamento de menor custo e menor efetividade foi o com adalimumabe, sendo este, estabelecido como comparador comum nas análises. O tratamento com vedolizumabe apesar da efetividade superior, apresentou maior custo, tendo uma relação de dominado na análise. Em comparação com a terapia com adalimumabe, o golimumabe apresentou uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 27.849,62 por QALY ganho e o infliximabe, mostrou uma RCEI de R\$ 39.358,70 por QALY, ao passo que o vedolizumabe, mostrou uma RCEI de R\$ 200.504,05. Estes valores já consideram a taxa de desconto de 5% ao ano, tanto para custo como efetividade. O infliximabe quando comparado com golimumabe mostrou uma RCEI de R\$ 44.936,40 por QALY ganho.

Caso o custo do vedolizumabe fosse R\$ 4.754,11 por frasco ampola (com carga tributária total) conforme proposta da empresa fabricante na avaliação da incorporação para Doença de Crohn (Relatório de recomendação nº450¹), em comparação com a terapia com adalimumabe, o vedolizumabe apresentou uma RCEI de R\$58.624,33 por QALY ganho e comparado ao infliximabe, resultaria em uma RCEI de R\$76.227,79 por QALY ganho. Nesta análise, o vedolizumabe não seria dominado (Tabela 7).

¹ http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Vedolizumabe_Crohn.pdf



TABELA 7. CUSTO, EFETIVIDADE E RELAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DAS ESTRATÉGIAS EM COMPARAÇÃO

| Estratégia | Custo | Custo incremental | Efetividade | Efetividade incremental | RCEI |
|---------------------|---------------|--------------------------|--------------------|--------------------------------|--------------|
| Adalimumabe | R\$46.772,21 | R\$0,00 | 3,12 | 0 | |
| Golimumabe | R\$65.159,43 | R\$18.387,22 | 3,47 | 0,35 | R\$52.385,62 |
| Infliximabe | R\$118.971,88 | R\$53.812,45 | 4,63 | 1,16 | R\$46.334,73 |
| Vedolizumabe | R\$190.260,05 | R\$71.288,17 | 5,56 | 0,94 | R\$76.227,79 |

Efetividade expressa em anos de vida ajustados para qualidade (QALYs), custo em reais (R\$) e RCEI em R\$/QALY ganhos.

Análise de sensibilidade determinística

As figuras 5 e 6 apresentam diagramas de tornado das variáveis do modelo que afetam a RCEI entre adalimumabe e infliximabe e adalimumabe e vedolizumabe. Na comparação de infliximabe com adalimumabe, para variáveis de probabilidade e custo, a RCEI ficará sempre abaixo de 3 PIB per capta, considerando as incertezas presentes nas estimativas. Na Figura 6, temos o impacto das variáveis do modelo que afetam a RCEI entre adalimumabe e vedolizumabe. Nesta comparação, a RCEI ficará sempre acima do de 3 PIB per capta, considerando as incertezas presentes nas estimativas. A análise determinística foi feita considerando o valor do vedolizumabe praticado em compras públicas.



Tornado Diagram - ICER Adalimumabe vs. Infiximabe

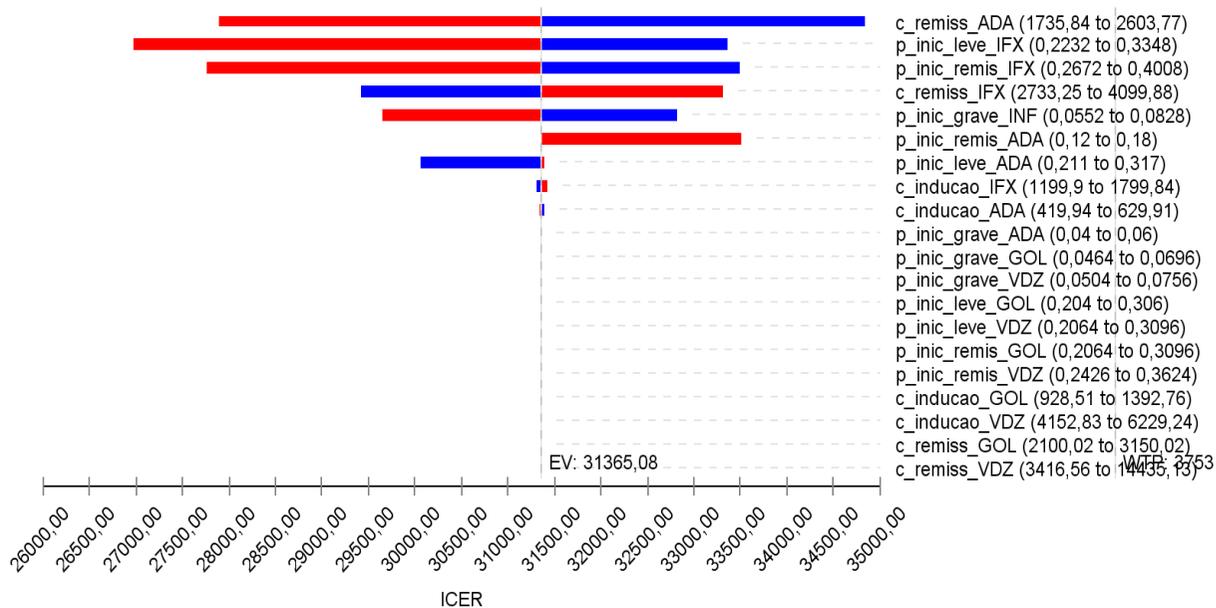


FIGURA 4. DIAGRAMA DE TORNADO, AVALIANDO A INFLUÊNCIA DAS VARIÁVEIS DE PROBABILIDADE NA RCEI DE ADALIMUMABE VERSUS INFILIXIMABE.



Tornado Diagram - ICER Adalimumabe vs. Vedolizumabe

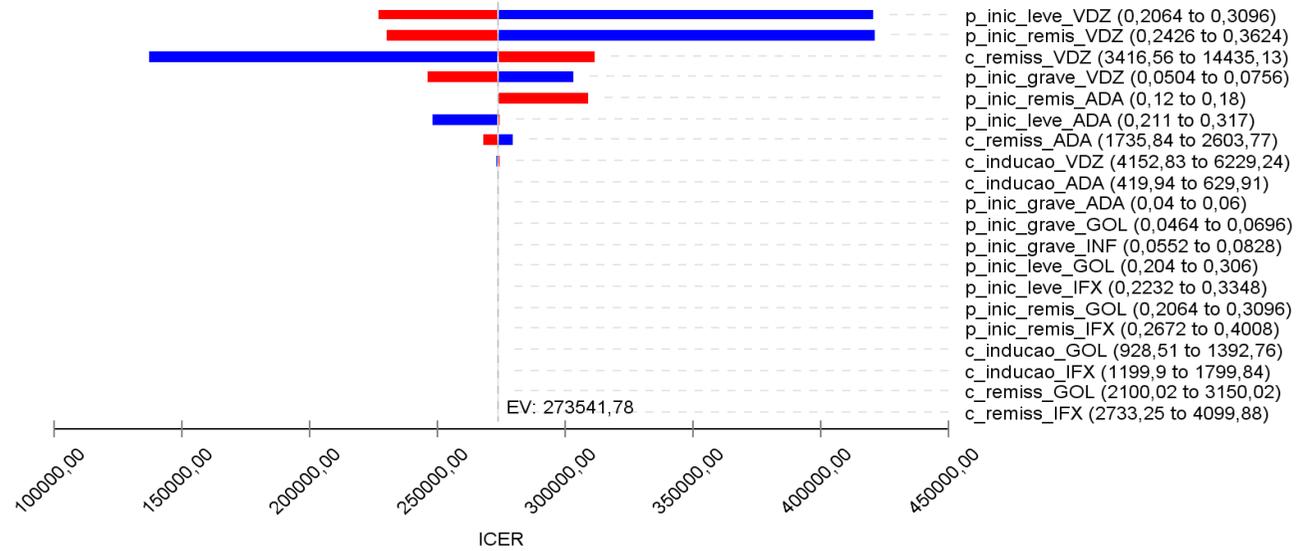


FIGURA 5. DIAGRAMA DE TORNADO, AVALIANDO A INFLUÊNCIA DAS VARIÁVEIS DE PROBABILIDADE NA RCEI DE ADALIMUMABE VERSUS INFLIXIMABE.



Análise de sensibilidade probabilística

Considerando a grande incerteza nas probabilidades de transição entre os estados de doença moderada a grave, resposta e remissão, e considerando também as demais incertezas apresentadas no estudo de Wilson et al. 2018³⁷, realizamos uma análise probabilística comparando os biológicos. A figura 7 mostra o resultado das 1.000 simulações empreendidas.

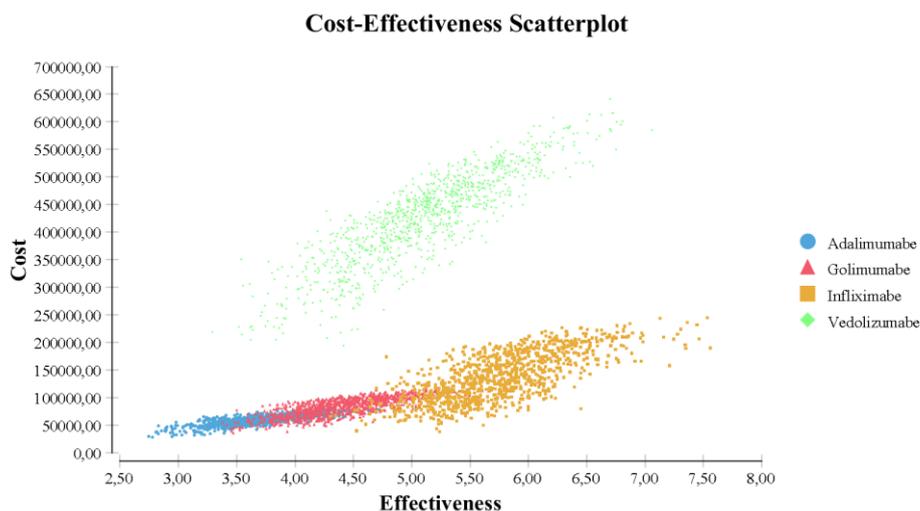


FIGURA 6. SCATTERPLOT DE COMPARAÇÃO ENTRE OS BIOLÓGICOS

A comparação de infiximabe com vedolizumabe apresentada na Figura 7, mostra que há uma grande quantidade de pontos (cerca de 76%), cada um deles representando as 1.000 simulações empreendidas, onde o infiximabe é efetivo e de menor custo que o vedolizumabe, com os pontos localizados abaixo de 1 PIB per capta. Ressalta-se que as análises realizadas utilizaram o custo do vedolizumabe de R\$ 4.754,11.

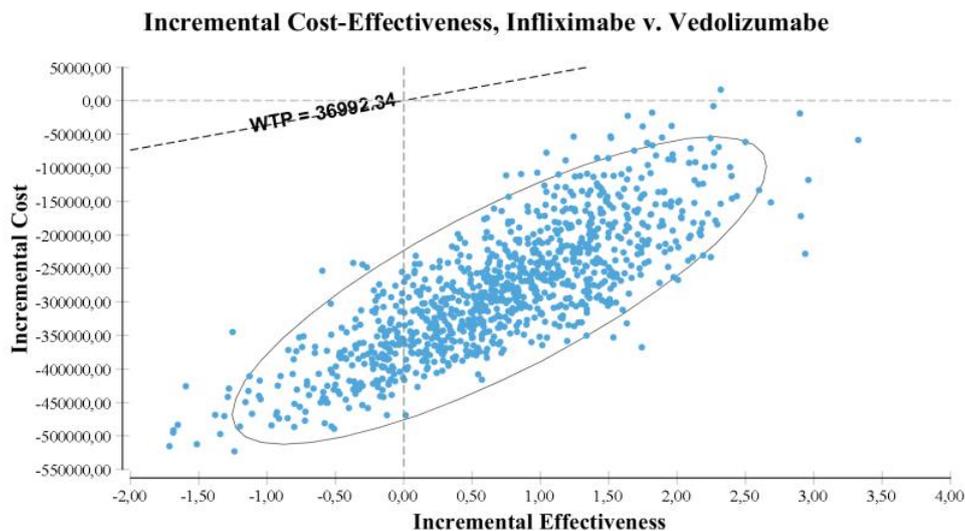


FIGURA 7. SCATTERPLOT DE COMPARAÇÃO DE INFLIXIMABE COM GOLIMUMABE



Em relação ao golimumabe, o tratamento com infliximabe foi mais caro, porém mais efetivo, com 86% dos pontos simulação, no quadrante I (maior custo e menor efetividade), e a maioria abaixo de 3 PIB per capta por QALY (Figura 8).

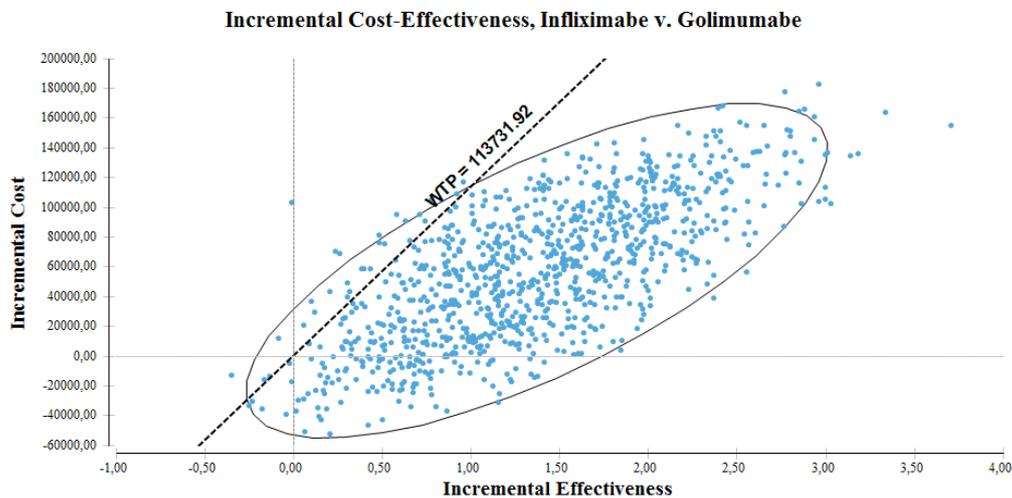


FIGURA 8. SCATTERPLOT DE COMPARAÇÃO DE INFLIXIMABE COM GOLIMUMABE

A comparação incluindo as quatro estratégias na análise probabilística foi feita usando-se variação em todas as probabilidades onde havia alguma distribuição, isto é, além das probabilidades, também foram incluídas as variáveis de custo. A apresentação dos resultados é feita na Figura 9, por meio de curvas de aceitabilidade de custo-efetividade com limiar escolhido arbitrariamente, de 1 PIB per capta por QALY. Considerando este limiar, o infliximabe teria 39,2% de aceitabilidade em ser o mais custo-efetivo, golimumabe (37,8%), e adalimumabe (23%). Em um limiar de 3 PIB per capta o infliximabe teria 95% de probabilidade de ser o mais custo-efetivo. Ressalta-se aqui que, em termos de incorporação, o Brasil não possui um limiar de disposição a pagar, e, portanto, os parâmetros empregados aqui foram apenas para ajudar na interpretação dos resultados.

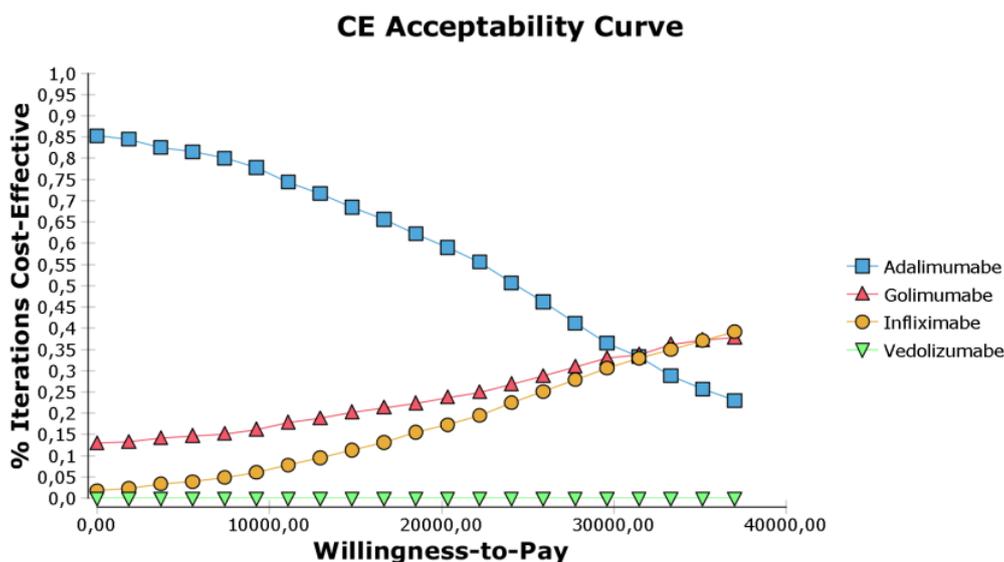


FIGURA 9. CURVAS DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE LIMIAR DE 3 PIB PER CAPTA POR QALY.

8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de estimar os possíveis gastos do Ministério da Saúde com a incorporação de um ou mais biológicos para tratamento da RCU após falha ao tratamento convencional, a Secretaria Executiva da Conitec elaborou um modelo de impacto orçamentário na perspectiva do SUS. O primeiro ano assumido para a incorporação foi 2020 e o horizonte temporal foi de cinco anos (2020 até 2024).

Para estimar a população elegível para uso de biológicos, foi realizada uma busca nas bases de dados do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), de 2011 a 2017, por pacientes utilizando medicamentos pelo CID 10 K51 da colite ulcerativa e os adjacentes (K51.0 -Enterocolite ulcerativa (crônica); K51.1 - Ileocolite ulcerativa (crônica); K51.2 - Proctite ulcerativa (crônica); K51.3 - Retossigmoidite ulcerativa (crônica); K51.4 - Pseudopolipose do cólon; K51.5 -Proctocolite mucosa; K51.8 - Outras colites ulcerativas e K51.9 - Colite ulcerativa, sem outra especificação). A partir destes dados a população foi extrapolada para os anos de 2020 a 2024. O medicamento do CEAF utilizado pelos pacientes foi a azatioprina, portanto para estimar a população que se beneficiaria com uso de biológico, foi aplicada, nesta população, a taxa de falha na manutenção com este medicamento (44%), com base na revisão sistemática de Timmer e colaboradores ⁴³ (Figura 12). Cenários de populações a partir dos dados de prevalência serão explorados posteriormente na análise de sensibilidade.

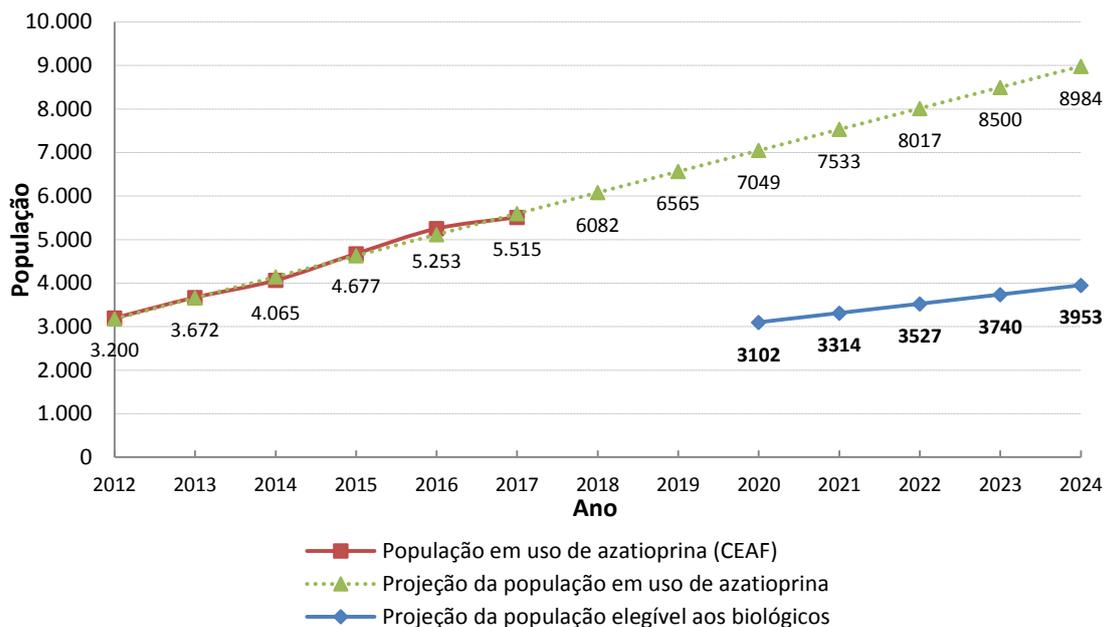


FIGURA 10. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL PARA USO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS A PARTIR DE DADOS DE USO DA AZATIOPRINA

Em um primeiro cenário foram avaliados o impacto financeiro da incorporação de cada biológico individualmente. Realizamos dois cálculos, um não considerando a taxa de falha do biológico avaliado e o outro cálculo, de pacientes usando a terapia em 5 anos baseado nas probabilidades de transição do modelo, lembrando que pacientes que em algum momento progredissem para doença ativa não mais fariam uso de biológico, independente de atingirem novamente remissão ou resposta em tratamento convencional. Nos que falharam foram acrescentados o custo da colectomia descrito na avaliação econômica. Foram considerados apenas os custos dos tratamentos, descritos na Tabela 4. Para o vedolizumabe foi considerado o valor de R\$ 4.754,11.

Na tabela abaixo estão descritos os impactos econômicos com a incorporação de um biológico, considerando um primeiro cenário, com 100% da população elegível para uso de biológico sendo contemplada, sem levar em conta os pacientes que deixariam de usar o fármaco devido à falha.

TABELA 8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE UM BIOLÓGICO (ADALIMUMABE, GOLIMUMABE, INFliximabe, VEDOLIZUMABE) NO SUS SEM CONSIDERAR FALHA DOS MEDICAMENTOS

| Ano | Adalimumabe | Golimumabe | Infliximabe | Vedolizumabe |
|--------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 2020 | R\$ 45.896.760,35 | R\$ 65.099.063,11 | R\$ 84.051.186,95 | R\$ 117.964.606,19 |
| 2021 | R\$ 43.123.993,67 | R\$ 51.483.031,37 | R\$ 68.805.909,88 | R\$ 96.568.083,77 |
| 2022 | R\$ 45.867.015,95 | R\$ 54.709.227,89 | R\$ 73.131.549,63 | R\$ 102.639.055,62 |
| 2023 | R\$ 48.610.038,23 | R\$ 57.935.424,42 | R\$ 77.457.189,38 | R\$ 108.710.027,46 |
| 2024 | R\$ 51.353.060,52 | R\$ 61.161.620,94 | R\$ 81.782.829,14 | R\$ 114.780.999,31 |
| Total | R\$ 234.850.868,72 | R\$ 290.388.367,73 | R\$ 385.228.664,99 | R\$ 540.662.772,34 |



Abaixo estão descritos os impactos orçamentários ajustados pela efetividade do fármaco. Deve-se levar em conta aqui, que a diminuição do impacto não reflete economia, visto que, o paciente em falha seria alocado para outro tratamento e custos adicionais de piora da doença seriam imputados, com prejuízo ao sistema de saúde.

TABELA 9. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE UM BIOLÓGICO (ADALIMUMABE, GOLIMUMABE, INFliximabe, Vedolizumabe) NO SUS CONSIDERANDO A FALHA DOS MEDICAMENTOS

| Ano | Adalimumabe | Golimumabe | Infliximabe | Vedolizumabe |
|--------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 2020 | R\$ 27.241.948,08 | R\$ 48.329.261,06 | R\$ 68.721.088,25 | R\$ 91.845.504,44 |
| 2021 | R\$ 21.696.719,36 | R\$ 30.138.934,35 | R\$ 47.695.156,02 | R\$ 61.465.557,95 |
| 2022 | R\$ 13.361.659,58 | R\$ 22.351.201,57 | R\$ 33.323.736,12 | R\$ 55.065.366,72 |
| 2023 | R\$ 9.102.444,03 | R\$ 16.728.979,95 | R\$ 23.976.677,65 | R\$ 49.417.021,07 |
| 2024 | R\$ 6.925.984,89 | R\$ 13.330.909,20 | R\$ 18.675.960,80 | R\$ 44.865.584,15 |
| Total | R\$ 78.328.755,93 | R\$ 130.879.286,12 | R\$ 192.392.618,84 | R\$ 302.659.034,33 |

Com a avaliação de quatro biológicos para tratamento da RCU moderada a grave, vários cenários de incorporação são possíveis. Como o infliximabe mostrou uma boa relação de custo-eficácia entre os biológicos, em todos os cenários descritos ele foi considerado.

Inicialmente fizemos um cenário com a possibilidade de incorporação dos quatro biológicos avaliados. Como há três possibilidades de troca em caso de falha de um biológico, para os custos referentes a essas trocas foram consideradas as médias de custos entre todos os biológicos. Devido a maior eficácia apresentada em evidências indiretas, o infliximabe e vedolizumabe atenderiam 35% da população cada um, e adalimumabe e golimumabe 15% cada. Não foi considerado progressão de mercado devido à ausência de tratamento atualmente disponível no SUS para pacientes que falharam a terapia padrão, sendo assim todos no primeiro ano entrariam em uso de um dos quatro biológicos avaliados.

No cenário acima descrito, impacto orçamentário com a inserção de quatro biológicos para RCU moderada a grave após falha da terapia convencional, seria cerca de R\$ 89 milhões no primeiro ano a R\$ 81 milhões no quinto ano, totalizando R\$ cerca de 393,5 milhões em cinco anos (Tabela 10).



TABELA 10. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE ADALIMUMABE, GOLIMUMABE, INFLIXIMABE, VEDOLIZUMABE NO SUS

| Ano | |
|--------------|--------------------|
| 2020 | R\$ 89.040.188,69 |
| 2021 | R\$ 70.299.976,38 |
| 2022 | R\$ 74.267.364,60 |
| 2023 | R\$ 78.077.883,44 |
| 2024 | R\$ 81.848.023,76 |
| Total | R\$ 393.533.436,87 |

Considerando as mesmas premissas acima descritas, caso fosse incorporado apenas o golimumabe, o infliximabe e vedolizumabe (por evidência indireta foram os mais bem classificados) nas proporções 20%, 40% e 40%, respectivamente, o impacto no orçamento no primeiro ano seria de R\$ 96 milhões com total de R\$ 425,8 milhões em cinco anos (Tabela 11).

TABELA 11. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE GOLIMUMABE, INFLIXIMABE, VEDOLIZUMABE NO SUS

| Ano | |
|--------------|--------------------|
| 2020 | R\$ 96.382.685,58 |
| 2021 | R\$ 75.306.272,01 |
| 2022 | R\$ 80.171.750,12 |
| 2023 | R\$ 84.756.057,35 |
| 2024 | R\$ 89.203.040,85 |
| Total | R\$ 425.819.805,91 |

Um último cenário foi realizado considerando a incorporação do vedolizumabe e infliximabe sendo utilizados em proporções iguais pela população (Tabela 12).

TABELA 12. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DA INCORPORAÇÃO DE INFLIXIMABE E VEDOLIZUMABE NO SUS

| Ano | Compras públicas |
|--------------|--------------------|
| 2020 | R\$ 105.085.110,14 |
| 2021 | R\$ 82.592.876,24 |
| 2022 | R\$ 88.869.828,53 |
| 2023 | R\$ 94.560.727,93 |
| 2024 | R\$ 99.942.502,56 |
| Total | R\$ 471.051.045,40 |



9. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* recomenda que o vedolizumabe seja listado para o tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta a, ou eram intolerantes à terapia convencional ou infliximabe, se houver redução do preço para melhorar a relação custo-eficácia do vedolizumabe a um nível aceitável para os planos de medicamentos ⁴⁴. O adalimumabe não foi listado pois o comitê considerou que os benefícios e riscos clínicos comparativos, bem como a relação custo-eficácia do adalimumabe com opções alternativas de tratamento biológico para UC seriam incertas ⁴⁵. O golimumabe não foi listado devido a limitações na submissão realizada pelo fabricante ⁴⁶.

O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Reino Unido, avaliou o uso do vedolizumabe para o tratamento da colite ulcerativa ativa moderada a grave e recomendou o medicamento apenas se a empresa o fornecer com o desconto acordado no esquema de acesso do doente. Infliximabe, adalimumabe e golimumabe também são recomendados como opções para o tratamento da colite ulcerativa moderada a grave em adultos cuja doença tenha respondido adequadamente à terapia convencional, incluindo corticosteroides e mercaptopurina ou azatioprina, ou que são intolerantes, ou têm contraindicações para tais terapias. O golimumabe é recomendado apenas se a empresa fornecer a dose de 100 mg com o mesmo custo que a dose de 50 mg, conforme acordado no esquema de acesso do doente ⁴⁷.

A agência australiana de ATS, *Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*, recomendou que o golimumabe seja listado para o tratamento da colite ulcerativa moderada a grave. O comitê que avaliou a tecnologia entendeu que o golimumabe seria uma opção de tratamento alternativa aos biológicos atualmente listados no PBS: adalimumabe, infliximabe e vedolizumabe e concordou que o golimumabe não era inferior em eficácia e segurança ao vedolizumabe e ao adalimumabe na terapêutica de indução e manutenção, no entanto o golimumabe seria inferior ao infliximabe em eficácia na indução, mas não inferior ao infliximabe em segurança e eficácia na terapia de manutenção ⁴⁸.



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. 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. Não foram considerados os medicamentos adalimumabe, infliximabe, golimumabe e vedolizumabe, que são objeto de análise deste relatório de recomendação.

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

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se **doze** medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa (Quadro 4).

| QUADRO 1. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DA RETOCOLITE ULCERATIVA | | | | |
|--|--|----------------------------|-----------------------|--|
| Nome do Princípio ativo | Mecanismo de ação | Via de administração | Estudos de eficácia | Aprovação para o tratamento de retocolite ulcerativa |
| BI-655130 | Inibidor de receptor interleucina 1-like tipo II | Intravenosa | Fase 2/3 ^a | ANVISA; EMA e FDA Sem registro |
| Cobitolimode | Agonista de receptor TLR-9 | Retal | Fase 3 ^b | ANVISA Sem registro EMA Designação de droga órfã (2002) FDA Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2017) |
| Etrasimode | Agonista de S1P1 | Oral | Fase 3 ^c | ANVISA; EMA e FDA Sem registro |
| Etolizumabe | Antagonista de receptores de integrina alfa-4-beta 7 e alfa-E-beta-7 | Intravenosa; Subcutânea | Fase 3 ^a | ANVISA Sem registro EMA Sem registro FDA Sem registro Designação de droga órfã (2014) |
| Filgotinibe | Inibidor de JAK-1 tirosina quinase | Oral | Fase 3 ^{c,d} | ANVISA e EMA Sem registro FDA Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2015) |
| Mirikizumabe | Antagonista de IL-23 | Oral | Fase 3 ^a | ANVISA e EMA Sem registro |



| | | | | |
|---------------|---|----------------------------|---------------------|---|
| | | | | FDA Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2017) |
| Ozanimode | Agonista de receptor S1P1 e S1P5 | Intravenosa | Fase 3 ^a | ANVISA e EMA Sem registro FDA Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2015) |
| Rizatriptano | Antagonista de IL-23 | Intravenosa; Subcutânea | Fase 2/3 | ANVISA; EMA e FDA Sem registro |
| SHP-647 | Inibidor de MAdCAM | Intravenosa; Subcutânea | Fase 3 ^a | ANVISA e EMA Sem registro FDA Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2017) |
| TD-1473 | Inibidor de JAK tirosina quinase | Oral | Fase 3 ^a | ANVISA; EMA e FDA Sem registro |
| Upadacitinibe | Inibidor de JAK-1 tirosina quinase | Oral | Fase 3 ^a | ANVISA; EMA e FDA Sem registro |
| Ustekinumabe | Inibidor da fosfoinositideo 3-quinase-delta | Oral | Fase 3 ^e | ANVISA e EMA Sem registro FDA Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2017) |

Fontes: www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; Cortellis™; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 27/05/2019.**

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 quinase 1; IL-23 – interleucina 23; S1P5 – receptor 1 de esfingosina-5-fosfato; MAdCAM – molécula 1 de adesão celular de adressina de mucosa.

^a Recrutando; ^b Concluído; ^c Ativo, ainda não recrutando; ^d Recrutando por convite; ^e Ativo, não recrutando.



11. CONSIDERAÇÕES GERAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança comparativa entre biológicos para RCU moderada a grave é oriunda de metanálises indiretas devido à ausência de estudos que comparem diretamente estes medicamentos. As evidências indiretas mostraram que em pacientes que não fizeram uso prévio de biológicos, o infliximabe e o vedolizumabe são os mais bem classificados para induzir a remissão clínica e a cicatrização da mucosa.

As evidências sugerem que o infliximabe apresenta um desempenho melhor do que o adalimumabe e o golimumabe. Todos os tratamentos avaliados (com exceção do infliximabe) não aumentaram as taxas de eventos adversos, enquanto o vedolizumabe foi estatisticamente inferior ao placebo em relação à ocorrência de eventos adversos graves. Em pacientes com colite ulcerativa moderada-severa com exposição prévia a anti-TNF, o vedolizumabe foi classificado em segundo lugar, abaixo do tofacitinibe (medicamento não avaliado neste relatório), com baixa confiança nas estimativas. Na comparação indireta de um subgrupo de pacientes com resposta à terapia de indução, o tofacitinibe e o vedolizumabe foram comparáveis para a manutenção da remissão. É importante ressaltar que não houve ensaios de infliximabe ou golimumabe como agentes de segunda linha que limitam a inferência sobre sua eficácia em indivíduos com falha prévia a anti-TNF.

Quanto à análise econômica, o infliximabe parece ser o biológico mais custo-efetivo comparado ao adalimumabe considerando um limiar de 3 PIB per capita por QALY. O vedolizumabe mostrou uma pior relação de custo-efetividade comparado ao adalimumabe, sendo dominado. No entanto, esses dados devem ser interpretados com cautela pois há incertezas quanto às probabilidades de transição no modelo econômico, pois se trata de uma metanálise realizada para submissão de proposta de incorporação de biológico para RCU na Inglaterra. Apesar disso, modelo semelhante ao apresentado aqui, foi utilizado em estudo econômico publicado avaliando biológicos para RCU utilizando as mesmas probabilidades. Os resultados desta análise diferiram de outros estudos publicados que avaliaram a relação de custo-efetividade de biológicos para RCU. Na perspectiva da Espanha, considerando um de 30.000 € / QALY, o adalimumabe foi o tratamento com melhor relação custo-eficácia em comparação com o infliximabe para a RCU moderada a grave ⁴⁹, enquanto o vedolizumabe foi a opção custo-efetiva mais favorável no Reino Unido ^{37,42}. Esta divergência pode ser explicada devida a diferença em cada região, nos valores de aquisição dos biológico e dos custos dos procedimentos incluídos na análise.

O horizonte tecnológico aponta ainda que há terapias com diferentes mecanismos de ação e com via de administração oral em desenvolvimento.



Ressalta-se, entretanto, que a sociedade identifica uma necessidade em saúde ainda não atendida pelo PCDT para retocolite ulcerativa vigente, caracterizada pelos pacientes que não respondem, que perdem a resposta ou apresentam intolerância aos medicamentos convencionais. Além disso, dificuldades relacionadas à gestão da assistência farmacêutica refletem em acesso heterogêneo às terapias já incorporadas.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário da Conitec reconheceram que há uma população que não responde ao tratamento contemplado no PCDT de RCU vigente e poderiam se beneficiar com o uso de um biológico. Os medicamentos infliximabe e vedolizumabe apresentaram como candidatos potenciais para esta lacuna, desde que atendidos os requisitos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS. Em relação a eficácia e segurança, o Plenário da Conitec considerou válidas as evidências indiretas que mostraram superioridade do infliximabe e vedolizumabe frente aos outros biológicos, nos desfechos de saúde avaliados. Dados de metanálise indireta incluída no parecer mostrou que não houve diferença entre infliximabe e vedolizumabe nos desfechos avaliados⁵⁰. A partir destes dados, os membros do plenário entenderam que, na ausência de superioridade frente ao infliximabe, a incorporação do vedolizumabe estaria sustentada se os custos do tratamento com este biológico forem igual ou inferior ao tratamento com infliximabe.

Pelo exposto, a Conitec, em sua 79ª reunião ordinária, no dia 04 de julho de 2019, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar pela incorporação no SUS do vedolizumabe e infliximabe para retocolite ulcerativa moderada a grave.



13. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 44/2019 entre os dias 31/07/2019 e 19/08/2019. Foram recebidas 1525 contribuições, sendo 121 técnico-científicas e 1404 contribuições de experiência ou opinião.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas pelo respectivo formulário. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais e c) categorização das unidades de significado. Ressalta-se, que, após análise, as contribuições recebidas por meio do formulário para contribuições técnico-científicas foram estratificadas em a) com argumentação técnico-científicas e b) sem argumentação técnico-científica. As contribuições sobre experiência ou opinião foram estratificadas em a) experiência pessoal, b) experiência profissional e c) opinião.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://Conitec.gov.br>).

10.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira é sobre as características do participante. A segunda é sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

– Perfil dos participantes

Das 1404 contribuições recebidas de experiência ou opinião, os estados de São Paulo (n= 369), Rio de Janeiro (n= 234) e Minas Gerais (n = 208) contemplaram as principais origens geográficas das contribuições, conforme ilustrado na Figura 11.

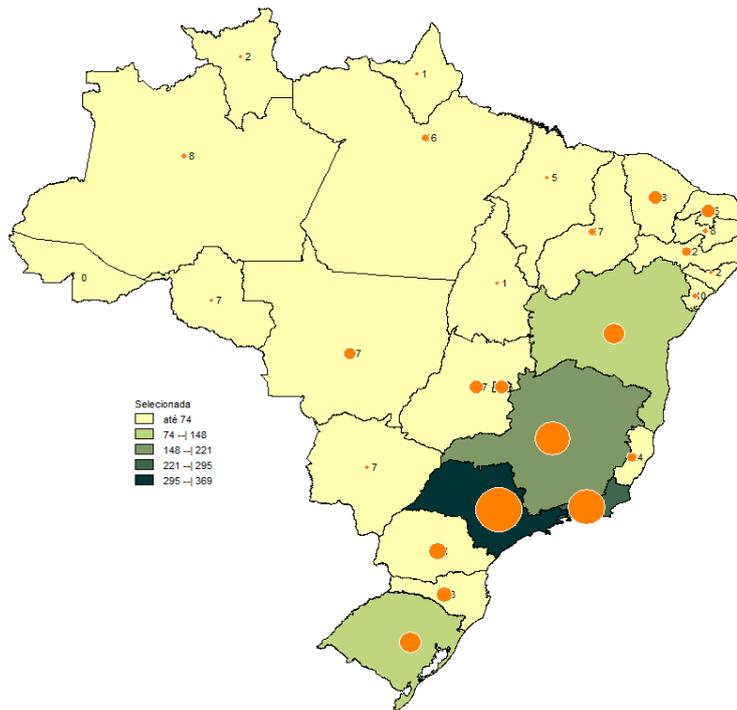


FIGURA 11. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 1404)

Ainda em relação à origem das contribuições, pacientes (n= 588) contemplaram a maioria das contribuições, seguidos de familiar, amigo ou cuidador de paciente (n = 459), profissionais de saúde (n= 235) conforme ilustrado na Figura 12.

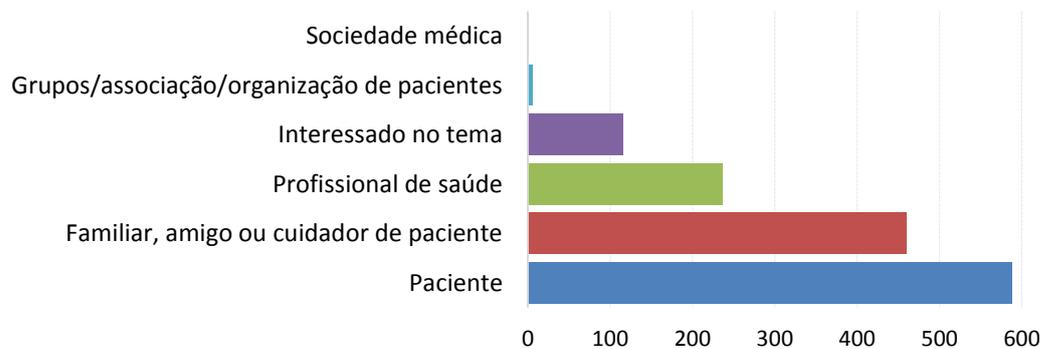


FIGURA 12. CONTRIBUIÇÕES DE OPINIÃO OU EXPERIÊNCIA DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA

– **Opiniões sobre a decisão preliminar da Conitec**

Quanto a experiência com os medicamentos avaliados, a maioria relatou o uso do adalimumabe, infliximabe e vedolizumabe. Para ilustrar os resultados, apresentamos a nuvem de palavras dos termos mais citados nos pontos positivos e negativos de cada tecnologia avaliada. Na nuvem aparecem em maior proeminência os termos relacionados aos assuntos que



ocorreram com maior frequência, na qual o tamanho da fonte representa a frequência das palavras na coleção de textos.

Experiências relatadas com adalimumabe:

Pontos positivos



FIGURA 13. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS POSITIVOS DO ADALIMUMABE

Alguns comentários também foram exemplificados abaixo:

Pode ser aplicado pelo próprio paciente e eu tive melhoras em relação ao medicamento no dia a dia

Adalimumabe me devolveu a qualidade de vida, de não ter mais incontinência de fezes, de reduzir as dores ..., além de reduzir as taxas de inflamação pelo que acusa o exame de calprotectina fecal, que saiu de mais de 12 mil para 6 mil..

Controle da inflação e maior qualidade de vida.

Remissão da retocolite.

Pontos negativos



FIGURA 14. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS NEGATIVOS DO ADALIMUMABE

Comentários feitos na contribuição:

Senti um pouco de tontura apenas na primeira aplicação, da dose de ataque.

Infecção mas muito raramente.



Enjôo, tonturas.

Imunossupressão, Alto custo, Reativação de tuberculose com anti TNF

Experiências relatadas com infliximabe:

Pontos positivos



FIGURA 15. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS POSITIVOS DO INFLIXIMABE

Comentários feitos na contribuição:

remissão clinica e endoscopica

Permitiu a redução do uso de corticóides, auxiliou na cicatrização de úlceras intestinais e na redução da inflamação da mucosa do intestino grosso. Controle da inflação e maior qualidade de vida.

Melhora na doença em geral. Diminuiu as evacuações com muco e sangue.

As dores também diminuíram.

Pontos negativos



FIGURA 16. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS NEGATIVOS DO INFLIXIMABE

Comentários feitos na contribuição:

Os cuidados clássicos a serem adotados com o uso de biológicos na RCUI reduzem muito o risco de efeitos indesejáveis. Observei o aumento do risco de infecções como o efeito ...



Perda de resposta, infusão.

Choque anafinalitico e alergia.

Infliximabe precisa de centro de Infusao para aplicação

Experiências relatadas com vedolizumabe:

Pontos positivos



FIGURA 17. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS POSITIVOS DO VEDOLIZUMABE

Comentários feitos na contribuição:

Regressão dos sintomas da doença, qualidade de vida

Me fez reduzir a inflamação, redução da diarreia, redução de dores e eliminação do corticoide.

Remissão clínica e endoscópica com todas as drogas, porém com taxas superiores com infliximabe e vedolizumabe.

Foi possível entrar em remissão e controlar as diarréias e perda de sangue, o que não era possível com os outros medicamentos..

Pontos negativos



FIGURA 18. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS POSITIVOS DO VEDOLIZUMABE

Comentários feitos na contribuição:

Dor no corpo, dor lombar, sinusite e fraqueza.



Vedolizumabe depois de um tempo tomando não estava mais fazendo o efeito esperado e com isso voltou as crises com diarreia.

Dores articulares, anemia, manchas na pele.

Alguns profissionais de saúde descreveram experiências com todos os biológicos avaliados, apresentando como pontos positivos a remissão da RCU, melhora da qualidade de vida, e como pontos negativos infecções e dificuldade na continuidade do tratamento por não fazer parte do protocolo de tratamento do SUS. A seguir estão representadas por nuvem de palavras os pontos positivos e negativos do uso dos biológicos na RCU relatadas nas contribuições.



FIGURA 19. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS POSITIVOS DO USO DOS BIOLÓGICOS AVALIADOS



FIGURA 20. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE RELATARAM OS PONTOS POSITIVOS DO USO DOS BIOLÓGICOS AVALIADOS

➤ **Concordam totalmente**

Das 1404 contribuições, 44% concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec.



As contribuições de experiência com a tecnologia em sua maioria foram relatadas por pacientes (65), seguido de profissionais de saúde (64) e familiar, amigo ou cuidador de paciente (46). Para ilustrar os resultados, apresentamos a nuvem de palavras dos termos mais citados na pelas pessoas que concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec.



FIGURA 21. NUVEM DE PALAVRAS DOS TERMOS MAIS CITADOS PELAS PESSOAS QUE CONCORDARAM TOTALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os principais argumentos para concordarem com a recomendação preliminar da Conitec foram: possibilidade de acesso aos medicamentos que antes era dificultada devido ao alto custo; eficácia dos biológicos; necessidade de mais opções de tratamento para a doença que é crônica e esperança de melhoria da doença devido a possibilidade de poderem usar um medicamento que segundo os relatos são muito eficazes. As pessoas também relataram a eficácia do infliximabe e vedolizumabe por experiência com o fármaco ou por estudos publicados. Apesar de concordarem totalmente com a recomendação algumas pessoas apontaram que todos os biológicos avaliados deveriam ser incorporados (Figura 22).

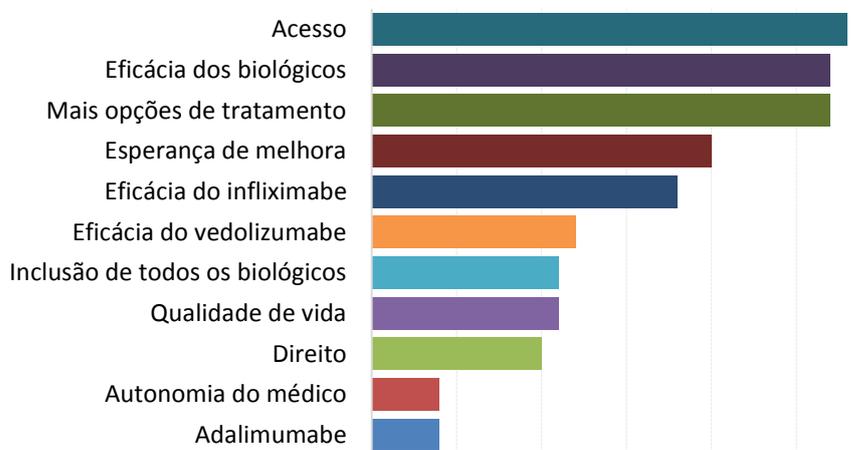




FIGURA 22. PRINCIPAIS MOTIVOS RELATADOS DE CONCORDAREM TOTALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE INFILIXIMABE E VEDOLIZUMABE

Alguns comentários que exemplificam os motivos acima descritos foram transcritos:

A incorporação dos medicamentos biológicos é essencial para o tratamento da RCU, devido à maior eficácia, durabilidade do tratamento, além de apresentarem menores efeitos colaterais para o paciente.

Foi graças a medicação biológica que voltei a ter vida social...

Esses medicamentos e tratamentos são muito caros e a população de modo geral não consegue ter acesso e acaba não fazendo o tratamento da forma correta.

Todos os imunológico disponíveis devem ser incorporados.

Faço uso do Vedoizumabe ... a dois anos, foi o medicamento que me fez ter uma vida relativamente mais fácil.

Uso do Infliximabe ... já mostrou ser um medicamento eficaz

Trato pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais e é muito importante termos mais opções de terapia, em virtude de serem pacientes que evoluem muita vezes de forma grave.

➤ **Concordam parcialmente**

Quarenta e um por cento dos indivíduos que contribuíram concordaram parcialmente com a recomendação da Conitec. O principal motivo descrito para concordarem parcialmente com a recomendação foi a necessidade relatada de que todos os biológicos deveriam estar disponíveis no SUS para tratamento da RCU. A inclusão também do adalimumabe devido a eficácia, fácil aplicação e uso pediátrico também foi um dos assuntos mais abordados. A incorporação de todos os medicamentos para RCU aprovados na Anvisa, a necessidade de ter várias opções terapêutica além dos recomendados, a autonomia do médico na escolha do tratamento e conseqüentemente a oferta do mesmo pelo SUS, também foram pautados nas contribuições.

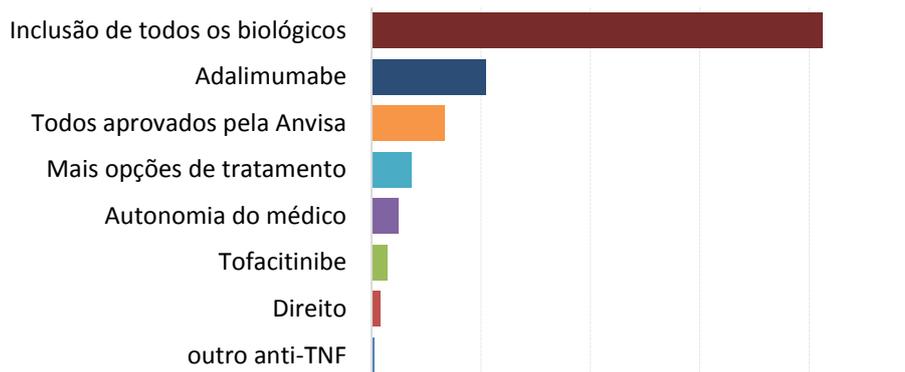


FIGURA 23. PRINCIPAIS MOTIVOS RELATADOS DE CONCORDAREM PARCIALMENTE COM A RECOMENDAÇÃO DA INCORPORAÇÃO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS PARA RETOCOLITE ULCERATIVA NO SUS

Algumas opiniões foram transcritas abaixo:

Considero os quatro medicamentos importantes no tratamento, controle e qualidade de vida dos pacientes com Retocolite Ulcerativa.

Sou paciente com retocolite ulcerativa moderada/grave, só consegui controlar a doença com adalimumabe.

Tenho pacientes portadores de retocolite ulcerativa grave em tratamento com Adalimumabe com resposta significativa, remissão de doença.

Pelo fato de cada organismo reagir de uma maneira com cada medicamento deve-se dar mais opções aos pacientes e aos médicos e também visto a dificuldade de acesso ao modo de aplicação dos medicamentos para pacientes que vivem no interior.

Para ilustrar os resultados, apresentamos a nuvem de palavras dos termos mais citados na pelas pessoas que concordaram parcialmente com a recomendação preliminar da Conitec.

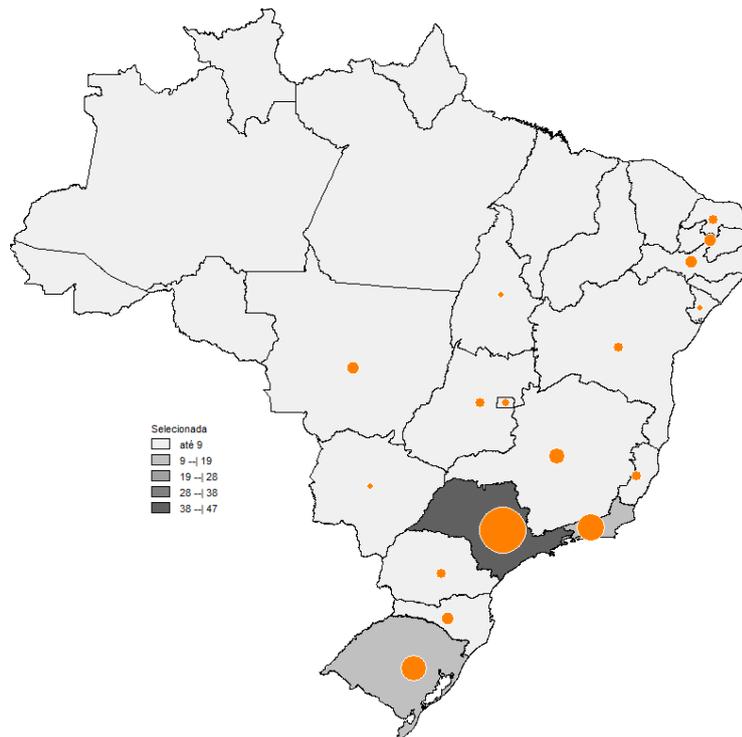


FIGURA 28. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM GEOGRÁFICA (N = 40)

Das contribuições técnicas, os profissionais de saúde (n= 93), contemplaram a maioria das contribuições, seguido de paciente (n= 11), conforme ilustrado na Figura 8.

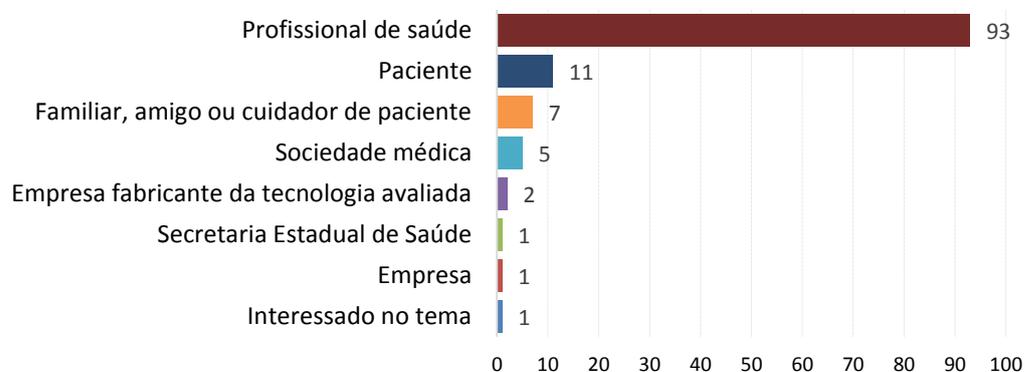


FIGURA 29. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS DE ACORDO COM A ORIGEM CATEGÓRICA

Das 121 contribuições, 24% concordaram totalmente com a recomendação preliminar, 50% concordaram parcialmente, 17% discordaram parcialmente e 8% discordaram totalmente.

➤ **Concordaram totalmente**

A maioria dos indivíduos que concordaram totalmente com a recomendação preliminar da Conitec pautaram que os medicamentos recomendados têm eficácia superior aos outros biológicos avaliados comprovada cientificamente, já são usados na rede privada e possui



mecanismos de ação diferentes, o que seria um benefício em caso de falha no tratamento. Foram anexadas quatro contribuições científicas, uma se tratava de uma apresentação sobre os anti-TNF na DII e não foi considerada como evidência para este relatório. Outro artigo anexado se tratava de uma declaração de posição da Sociedade Europeia de Gastrenterologia Pediátrica Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) com um resumo das evidências atuais e consenso sobre a prática recomendada de uso de biossimilares em crianças com DII⁵⁰. O tratamento com biossimilares não foi abordado neste relatório portanto a evidência não foi incluída.

O manejo da colite ulcerativa pediátrica foi discutido em um artigo elaborado pela Organização Europeia Crohn e Colite (ECCO) e ESPGHAN. De acordo com a diretriz, o infliximabe deve ser considerado na RCU cronicamente ativa ou dependente de esteroides, não controlada pelo 5-ASA e pelas tiopurinas, para indução e manutenção da remissão. Adalimumabe ou golimumabe pode ser considerado naqueles que respondem inicialmente, mas depois perdem a resposta ou são intolerantes ao infliximabe, com base nos níveis séricos e anticorpos. O vedolizumabe deve ser considerado em pacientes cronicamente ativos ou dependentes de esteroides como terapia biológica de segunda linha após falha do anti-TNF⁵¹. O outro artigo anexado nas contribuições se tratava de uma revisão não sistemática da literatura, portanto não foi incluída na evidência deste relatório. Neste estudo autores realizaram um compilado de informações atuais sobre o uso da terapia biológica na RCU⁵².

➤ **Concordaram parcialmente**

Cinquenta por cento concordaram parcialmente da recomendação preliminar da Conitec. O principal motivo descrito para discordarem parcialmente com a recomendação foi inclusão também do adalimumabe devido a eficácia, fácil aplicação e uso pediátrico. A necessidade relatada de que todos os biológicos deveriam estar disponíveis no SUS para tratamento da RCU, e o uso de infliximabe para pacientes pediátricos também foram um dos assuntos mais abordados. Apesar de algumas manifestações de interesse de incorporação do adalimumabe para tratamento de RCU em crianças, baseadas inclusive na diretriz da ECCO e ESPGHAN⁵¹, o biológico não tem indicação em bula para esta população, sendo indicado para uso pediátrico em pacientes com Doença de Crohn, já o infliximabe tem autorização da Anvisa para tratamento da RCU adultos e pediátrico. No Brasil o vedolizumabe é autorizado apenas para tratamento de adultos com RCU.

Algumas opiniões foram transcritas abaixo:



deste relatório¹⁹. A razão para não inclusão dos estudos nas evidências deste relatório estão descritas na tabela abaixo.

TABELA 13. ESTUDOS NÃO INCLUÍDOS NA ANÁLISE DE EVIDÊNCIAS E OS MOTIVOS

| Autor e ano | Motivo de não inclusão nas análises de evidência |
|--|---|
| Reinisch 2011 ⁵⁴ | sem comparador ativo |
| Sandborn 2012 ⁵⁵ | sem comparador ativo |
| Oussalah 2008 ⁵⁶ | sem comparador ativo |
| Afif 2009 ⁵⁷ | sem comparador ativo |
| Hudis 2009 ⁵⁸ | sem comparador ativo |
| Gies 2010 ⁵⁹ | já tinha sido incluído na evidência do relatório |
| Taxonera 2011 ⁶⁰ | sem comparador ativo |
| Ferrante 2011 ⁶¹ | não avaliou os desfechos de interesse |
| McDermott 2013 ⁶² | sem comparador ativo |
| García-Bosch 2013 ⁶³ | sem comparador ativo |
| Italian Group for the Study of Inflammatory Bowel Disease 2013 ⁶⁴ | sem comparador ativo |
| De la Puente 2018 ⁶⁵ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Trigo-Vicente 2018 ⁴⁹ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Kaliyeva 2018 ⁶⁶ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Stawowczyk 2018 ⁶⁷ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Pöllinger 2019 ⁶⁸ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Davies 2017 ⁶⁹ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Jones 2017 ⁷⁰ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Yokomizo 2016 ⁷¹ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Archer 2016 ⁷² | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Beilman 2016 ⁷³ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Beilman 2016 a ⁷⁴ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Wang 2015 ⁷⁵ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Pichardo-Piña 2015 ⁷⁶ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| ParkKT 2015 ⁷⁷ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Xie 2015 ⁷⁸ | estudos econômicos com perspectiva de outros países |
| Silva 2008 ⁷⁹ | não avaliou os desfechos de interesse |
| Dubinsky 2018 ⁸⁰ | não avaliou os desfechos de interesse |
| Sparrow 2017 ⁸¹ | revisão não sistemática |
| Peyrin-Biroulet 2017 ¹⁶ | não avaliou os desfechos de interesse |

Contribuições das empresas fabricantes

– AbbVie Farmacêutica Ltda.

Quanto às contribuições das empresas fabricantes, a AbbVie Farmacêutica Ltda., fabricante do adalimumabe, pontuou que “existe uma diferença entre os dados de eficácia de adalimumabe e seu posicionamento versus outros biológicos, quando são utilizados apenas dados de estudos clínicos randomizados ou quando analisam-se dados de vida real, com melhor performance de adalimumabe nestes últimos”. Renna et al, 2018³² mostrou que pacientes tratados com adalimumabe tiveram melhor resposta que pacientes tratados com golimumabe, e em Sandborn et al, 2016³⁰, concluíram a partir de seus resultados que o adalimumabe e o infliximabe apresentaram melhoras substanciais em comparação com o período basal e são



similarmente eficazes no tratamento dos pacientes com RCU moderada a grave. Outro ponto apresentado foi que o adalimumabe é um dos produtos com maior tempo de seguimento dos pacientes em estudo, sendo apresentado um estudo de quatro anos, o ULTRA 1, 2 e a extensão aberta ULTRA 3⁸². Neste estudo um total de 600 pacientes inscritos no ULTRA 1 ou 2 foram randomizados para receber adalimumabe e incluídos na análise da intenção de tratar. Destes, 199 pacientes permaneceram em uso de adalimumabe após 4 anos de acompanhamento. As taxas de remissão por escore parcial de Mayo, remissão por escore IBDQ, cicatrização da mucosa e descontinuação de corticosteroide na semana 208 foram de 24,7%, 26,3%, 27,7% e 59,2%), respectivamente. Dos 588 pacientes que foram acompanhados no ULTRA 3, 360 pacientes permaneceram em uso de adalimumabe 3 anos depois. A remissão por escore parcial de Mayo e a cicatrização da mucosa após o ULTRA 1, 2 e ULTRA 3 foram mantidas por 63,6% e 59,9% dos pacientes, respectivamente. As taxas de eventos adversos foram estáveis ao longo do tempo.

Em relação às revisões sistemáticas incluídas nas evidências o fabricante chama a atenção para o fato de o adalimumabe possuir o maior número de pacientes avaliados para RCU comparado aos outros biológicos e que existe uma intersecção entre os intervalos de confiança do Odds Ratio (OR) de todos os produtos avaliados, impossibilitando que se afirme que existe uma clara superioridade entre um ou outro tratamento, embora todos sejam superiores ao placebo²⁷.

A AbbVie realizou uma avaliação econômica por meio da análise de custo por respondedor. A análise de custo por respondedor tem por objetivo mostrar ao pagador o custo de um tratamento para que se atinja 100% de resposta. Nesta análise, calcula-se primeiramente o Número Necessário para Tratar (NNT), ou seja, o número de pacientes necessários para que se atinja 100% de resposta, desconsiderando a taxa de resposta do braço comparador dos estudos. Os dados utilizados para o cálculo do NNT foram obtidos da revisão sistemática de Singh et al, 2017²⁷. Na tabela 14 e 15 estão descritos os valores do resultado de custo por resposta na fase de indução e na remissão, para cada tecnologia avaliada. Na análise foram utilizados preços alternativos para infliximabe e vedolizumabe, sendo o preço do produto da Bio-Manguinhos e o Remicade® e para vedolizumabe, valor proposto pela empresa fabricante, visando sua incorporação para Doença de Crohn.



TABELA 14. NNT E CUSTO POR RESPONDEDOR DE ADALIMUMABE, INFILIXIMABE, GOLIMUMABE E VEDOLIZUMABE CONSIDERANDO RISCO ABSOLUTO DE ATINGIMENTO DA TAXA DE REMISSÃO NA FASE DE INDUÇÃO DO TRATAMENTO DE RCU (ELABORADO POR ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.)

| | Fase de Indução | | | Custo por Respondedor |
|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------|-----------------------|
| | Placebo | Taxa de Remissão clínica (CI95%) | NNT CI95% | |
| Adalimumabe | 10% | 16% | 15,9 | R\$68.191,43 |
| Infliximabe | 10% | 31% | 4,7 | R\$ 90.457,25 |
| Infliximabe Biomanguinhos | 10% | 31% | 4,7 | R\$ 48.161,52 |
| Golimumabe | 10% | 23% | 7,6 | R\$ 61.834,92 |
| Vedolizumabe menor preço | 5% | 17% | 8,7 | R\$124.020,26 |
| Vedolizumabe maior preço | 5% | 17% | 8,7 | R\$285.951,13 |

TABELA 15. NNT E CUSTO POR RESPONDEDOR APÓS INDUÇÃO E NA MANUTENÇÃO (SEMANA 52 OU 54) DE ADALIMUMABE, GOLIMUMABE E VEDOLIZUMABE CONSIDERANDO DADOS DOS ESTUDOS PIVOTAIS, ULTRA 218 E PURSUIT-M21 E GEMINI 1 (ELABORADO POR ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.)

| | Fase de Manutenção | | | Custo por Respondedor | |
|---------------------------------|--------------------|------------------------------|----------|-----------------------|----------|
| | Placebo | Taxa de Remissão Clínica w52 | NNT C95% | | |
| Adalimumabe | 16% | 29% | 7,8 | R\$115.605,78 | P=0,029 |
| Golimumabe | 24% | 37% | 8,1 | R\$103.438,15 | P=0,365 |
| Vedolizumabe | 16% | 42% | 3,9 | R\$211.611,20 | P=<0,001 |
| Vedolizumabe menor preço | 16% | 42% | 3,9 | R\$ 91.778,19 | P=<0,001 |

– **Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.**

A empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., fabricante do infliximabe e de golimumabe fez pontuações acerca da indicação pediátrica do infliximabe e sobre a eficácia, segurança e relação de custo-utilidade do golimumabe quando comparado com adalimumabe. Conforme dados apresentados pelo fabricante, pacientes pediátricos respondem por 7% a 20% de todos os casos de DII, com base em resultados de estudos populacionais⁹.

Foram apresentados três estudos⁸³⁻⁸⁵ avaliando a eficácia do infliximabe em pacientes pediátricos e uma revisão sistemática da literatura⁸⁶. Mamula e colaboradores descreveram os resultados de nove crianças em uso de infliximabe após dois anos. Sete dos nove (78%) pacientes foram considerados respondedores à dose inicial de infliximabe. Dois desses pacientes tornaram-se não respondedores dentro de nove meses da primeira dose de infliximabe e foram submetidos à colectomia. Dos cinco restantes (56%) pacientes com resposta sustentada, dois



continuam recebendo infusões de infliximabe e três estão bem sem infliximabe. Um paciente teve uma reação à infusão e outro apresentou infecção por herpes zoster. Outros oito pacientes com RCU foram avaliados adicionalmente, destes sete (88%) pacientes foram considerados respondedores. Um respondedor teve recaída dentro de dois meses⁸⁴.

Hyams e colaboradores avaliaram a eficácia e segurança do infliximabe em induzir e manter o benefício em 60 crianças (6-17 anos) com RCU moderada a grave. O desfecho primário foi a resposta na semana 8 (decréscimos nos escores de Mayo $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos e decréscimos nos escores de sangramento retal de ≥ 1 ou um subescore absoluto de ≤ 1). Os desfechos de manutenção incluíram pontuação no índice de atividade da UC pediátrica <10 pontos, definida como remissão. Na semana 8, o infliximabe induziu uma resposta em 73,3% (IC 95%, 62,1% - 84,5) dos pacientes e a cicatrização de mucosa foi atingida em 41 de 60 (68,3%) na semana 8. Entre os que responderam, 38,1% dos pacientes estavam em remissão na semana 54. Não foram relatados óbitos, neoplasias, infecções oportunistas, tuberculose ou reações de hipersensibilidade tardia. Vinte e um por cento do total de pacientes apresentaram mais de um evento adverso grave e metade deles apresentaram alguma infecção⁸⁵. Um estudo multicêntrico avaliou o uso de infliximabe em 42 crianças com RCU moderada a grave. Após a terapia de indução, a resposta clínica foi alcançada em 14 crianças (33,33%) e remissão clínica em 11 crianças (26,19%). Duas crianças necessitaram de tratamento cirúrgico e as duas restantes sofreram choque anafilático. Após a terapia de manutenção, a remissão clínica foi mantida em 12 crianças (57,14%), enquanto 3 crianças necessitaram de cirurgia (colectomia)⁸³.

Na tabela abaixo encontra-se os estudos incluídos na revisão sistemática de Corica e colaboradores. De acordo com os autores o infliximabe tem sido utilizado em pacientes pediátricos crônicos com RCU refratários à terapia convencional, estes mostrou eficácia nesses pacientes, e alguns estudos demonstraram uma diminuição risco de colectomia durante o tratamento, no entanto, nem todos os estudos confirmam estes resultados⁸⁶.



TABELA 16. RESUMO DOS ESTUDOS RELACIONADOS À EFICÁCIA DO INFLIXIMABE EM RCU PEDIÁTRICA INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA

| Referências | Desenho do estudo | Características da População | Resultados |
|-------------------|-------------------|---|---|
| Turner et al | Prospectivo | 51 crianças com RCU moderada a grave | Alto grau de concordância entre remissão definida pela PUCAI e cicatrização completa da mucosa |
| Vahabnezhad et al | Retrospectivo | 31 RCU | 41% dos pacientes com RCU mantiveram a remissão por cerca de 27 meses após a indução com IFX. 70% evitaram colectomia em 1 ano. |
| Dan-Nielsen et al | Retrospectivo | 45 crianças com RCU crônica ativa e aguda | Nos anos 1 e 2 de acompanhamento, um risco cumulativo de colectomia de 21% e 26%, respectivamente, e um risco de iniciar um novo curso de corticosteroides de 32% e 48%, respectivamente. |
| Aloi et al | Prospectivo | 31 crianças com RCU grave aguda | O IFX não modificou a taxa cirúrgica em longo prazo |
| Wiernicka et al | Retrospectivo | 16 crianças com RCU moderada a grave | Remissão clínica de 68,75% (PUCAI <10) 68,75% de cicatrização da mucosa 18,75% de remissão histológica 37,5% de imprecisões clínicas, endoscópicas e histológicas |
| Larsen et al | Retrospectivo | 1468 crianças com RCU | Correlação positiva entre aumento do uso de anti-TNF α e diminuição da necessidade de cirurgia em pacientes com RCU. |

PUCAI: Escore do Índice de Atividade da Colite Ulcerativa Pediátrica; RCU: retocolite ulcerativa; IFX: infliximabe

Um estudo observacional recente de Romeo e colaboradores avaliou a eficácia e segurança de produtos biológicos adalimumabe, infliximabe e golimumabe em 93 crianças (7-17 anos) com DII, sendo 24 com RCU. Tratamentos biológicos (n = 27) avaliados no grupo com RCU em 26, 52, 104 semanas, obtiveram taxas de benefício clínico de 85,7%, 83,3%, 50% no subgrupo de tratados com infliximabe (n = 21). A taxa geral de eventos adversos foi de 9,25%⁸⁷.

Foram apresentados também nove estudos de eficácia e segurança do golimumabe. Três destes estudos de eficácia já haviam sido incluídos nas metanálises apresentadas na sessão de evidência deste relatório. Outros quatro estudos referenciados nas contribuições da empresa não foram realizados com comparador ativo, portanto não foram considerados nas análises de evidência⁸⁷⁻⁹⁰. Uma metanálise e uma diretriz também não foram considerados pois os estudos utilizados nas análises já haviam sido incluídos em metanálises mais recentes^{91,92}.

➤ **Discordam parcialmente**

Dezessete por cento discordaram parcialmente da recomendação preliminar da Conitec. O principal motivo descrito para discordarem parcialmente com a recomendação foi a necessidade relatada de que todos os biológicos deveriam estar disponíveis no SUS para tratamento da RCU seguida de inclusão também do adalimumabe devido a eficácia, fácil



aplicação e uso pediátrico. Cabe ressaltar novamente que o adalimumabe não possui indicação em bula para crianças.

A incorporação de todos os biológicos e também o tofacitinibe foi apresentado em um parecer realizado pelo Grupo de Estudos em Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil (GEDIIB). O Grupo apresenta dados de estudos de eficácia e segurança dos medicamentos para tratamento da RCU concluindo que biológicos e tofacitinibe proporciona rapidez na indução de resposta clínica e manutenção da remissão da doença, sendo recomendado pelas diretrizes de tratamento nacionais e internacionais, sugerindo a recomendação destes no SUS para tratamento da RCU. O Grupo também apresentou dados do impacto econômico da doença no Brasil e no Mundo.

Em relação ao adalimumabe e golimumabe o GEDIIB aponta que o medicamento é de uso domiciliar e com isto favorecer a adesão ao tratamento e não depende de centro de referência o que poderia diminuir o fluxo e custo econômico. Quanto a população pediátrica o Grupo pontua que essa população necessita drogas biológicas para seu tratamento nas formas moderada a grave. “Vários estudos e o próprio consenso da Sociedade Europeia de Pediatria de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição (ESPGHAN) e Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO) aprovam o uso do infliximabe para RCU em crianças e adolescentes em atividade moderada a grave, e como opção a falha deste, substituir por adalimumabe ou vedolizumabe”. Cabe ressaltar novamente que apenas o infliximabe tem indicação em bula para essa população.

➤ **Discordam totalmente**

Oito por cento discordaram totalmente da recomendação preliminar da Conitec, sendo a maioria não concordando com a não inclusão de todos os biológicos. A incorporação também do adalimumabe foi um dos motivos para discordarem da recomendação. Apenas uma pessoa discordou da decisão preliminar da Conitec, mas não apresentou comentários. Outra discordância apresentada se tratava de outra doença e não foi considerada neste relatório.

Um estudo multicêntrico retrospectivo realizado no Brasil foi anexado nas contribuições. Este estudo avaliou as taxas de remissão clínica na indução e manutenção com terapia com adalimumabe na colite ulcerosa. Trinta e seis pacientes foram incluídos no estudo e apresentaram, na abordagem com base na observação mais recente, taxas de remissão nas semanas 8, 26 e 52 de 41,7%, 47,2% e 47,2%, respectivamente. Com a análise de imputação de não respondedores, as taxas de remissão nas semanas 8, 26 e 52 foram de 41,7%, 41,7% e 27,8%, respectivamente⁹³.



13.1 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação preliminar, que foi a de incorporar o vedolizumabe e infliximabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

14. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 81ª reunião ordinária, no dia 04 de setembro de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do infliximabe e do vedolizumabe para tratamento da colite ulcerativa moderada a grave, limitado ao custo do tratamento com infliximabe e conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas e por não recomendar a incorporação do adalimumabe e golimumabe.

Foram assinados os Registros de Deliberação nº 469/2019 e nº 473/2019.



15. DECISÃO

PORTARIA Nº 49, DE 22 DE OUTUBRO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar o infliximabe e o vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, limitados ao custo do tratamento com infliximabe conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde e de não incorporar o adalimumabe e o golimumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Ref.: 25000.122427/2019-15, 0011766278.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e, nos termos dos arts. 20 e 23, do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar o infliximabe e o vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, limitados ao custo do tratamento com infliximabe conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Parágrafo único. Conforme determina o art. 25, do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta dos referidos medicamentos ao SUS.

Art. 2º Não incorporar o adalimumabe e o golimumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, no âmbito do SUS.

Parágrafo único. A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da CONITEC sobre essas tecnologias estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO



16. REFERÊNCIAS

1. Baumgart, D. C. et al. Exaggerated inflammatory response of primary human myeloid dendritic cells to lipopolysaccharide in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol.* 157, 423–436 (2009).
2. Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C. & Sandborn, W. J. Ulcerative colitis. *Lancet* 380, 1606–1619 (2012).
3. Abraham, C. & Cho, J. H. Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* 361, 2066–2078 (2009).
4. Schroeder, K. W., Tremaine, W. J. & Ilstrup, D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* 317, 1625–1629 (1987).
5. Matsuoka, K. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* 53, 305–353 (2018).
6. Meucci, G. et al. Familial aggregation of inflammatory bowel disease in northern Italy: a multicenter study. The Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD Study Group). *Gastroenterology* 103, 514–519 (1992).
7. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S. & Colombel, J.-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 55, 749–753 (2006).
8. 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).
9. Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P. & Cortot, A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 140, 1785–1794 (2011).
10. Shivananda, S. et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 39, 690–697 (1996).
11. Molodecky, N. A. et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 142, 46–54.e42; quiz e30 (2012).
12. Appleyard, C. B., Hernández, G. & Ríos-Bedoya, C. F. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm. Bowel Dis.* 10, 106–111 (2004).
13. Gasparini, R. G., Sasaki, L. Y. & Saad-Hossne, R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo state, Brazil. *Clin. Exp. Gastroenterol.* 11, 423 (2018).



14. Victoria, C. R., Sassak, L. Y. & Nunes, H. R. de C. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil . *Arquivos de Gastroenterologia* 46, 20–25 (2009).
15. Lima Martins, A., Volpato, R. A. & Zago-Gomes, M. da P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 18, 87 (2018).
16. Peyrin-Biroulet, L. et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut* 61, 241–247 (2012).
17. Leijonmarck, C. E., Persson, P. G. & Hellers, G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut* 31, 329–333 (1990).
18. Ministerio da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS no 861, de 04 de novembro de 2002. (Ministério da Saúde; Secretaria de Assistência Farmacêutica-SAS, 2002).
19. Rubin, D. T., Ananthakrishnan, A. N., Siegel, C. A., Sauer, B. G. & Long, M. D. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am. J. Gastroenterol.* 114, (2019).
20. Harbord, M. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J. Crohn's Colitis* 11, 769–784 (2017).
21. Kivitz, A. & Segurado, O. G. HUMIRA pen: a novel autoinjection device for subcutaneous injection of the fully human monoclonal antibody adalimumab. *Expert Rev. Med. Devices* 4, 109–116 (2007).
22. Present, D. H. et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 340, 1398–1405 (1999).
23. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula de medicamento. SIMPONI® (golimumabe): 50 mg/4,0 mL. 173. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3614062019&pIdAnexo=11134269
24. Takeda Pharma Ltda. Bula de medicamento. ENTYVIO® (vedolizumabe): 300 mg. 17 (2018). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=9359082018&pIdAnexo=10783889
25. Zhou, Zheng; DAI, Cong; LIU, W. X. Anti-TNF-A therapy about infliximab and adalimumab for the effectiveness in ulcerative colitis compared with conventional therapy: a meta-analysis. 2015.
26. Bonovas, S. et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 47, n. 4, p. 454-465, 2018.



27. Singh, Siddharth, et al. "Systematic review with network meta-analysis: first-and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 47.2 (2018): 162-175.
28. Paschos, Paschalis, et al. "Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 48.11-12 (2018): 1174-1185.
29. Gies, N., Kroeker, K. I., Wong, K., & Fedorak, R. N. (2010). Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 32(4), 522-528.
30. Sandborn, W. J., Sakuraba, A., Wang, A., Macaulay, D., Reichmann, W., Wang, S., ... & Skup, M. (2016). Comparison of real-world outcomes of adalimumab and infliximab for patients with ulcerative colitis in the United States. *Current medical research and opinion*, 32(7), 1233-1241.
31. Allamneni, C. et al. Comparative Effectiveness of Vedolizumab vs. Infliximab Induction Therapy in Ulcerative Colitis: Experience of a Real-World Cohort at a Tertiary Inflammatory Bowel Disease Center. *Gastroenterol. Res.* 11, 41–45 (2018).
32. Renna, S., Mocciaro, F., Ventimiglia, M., Orlando, R., Macaluso, F. S., Cappello, M., ... & Pisana, V. (2018). A real life comparison of the effectiveness of adalimumab and golimumab in moderate-to-severe ulcerative colitis, supported by propensity score analysis. *Digestive and Liver Disease*, 50(12), 1292-1298.
33. Rouse, B., Chaimani, A. & Li, T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. *Intern. Emerg. Med.* 12, 103–111 (2017).
34. Allamneni, C., Venkata, K., Yun, H., Xie, F., DeLoach, L., & Malik, T. A. (2018). Comparative effectiveness of vedolizumab vs. infliximab induction therapy in ulcerative colitis: experience of a real-world cohort at a tertiary inflammatory bowel disease center. *Gastroenterology research*, 11(1), 41.
35. Adar, Tomer, et al. "Comparative safety and effectiveness of tumor necrosis factor α antagonists and vedolizumab in elderly IBD patients: a multicentre study." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 49.7 (2019): 873-879.
36. Moss, A. C. Optimizing the use of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Rep.* 3, 63–68 (2015).
37. Wilson, M. R. et al. Cost-effectiveness of vedolizumab compared with infliximab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis in the United Kingdom. *Eur. J. Health Econ.* 19, 229–240 (2018).
38. Jess, T., Gamborg, M., Munkholm, P. & Sorensen, T. I. A. Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies. *Am. J. Gastroenterol.* 102, 609–617 (2007).



39. Swinburn, P. et al. PTU-127 The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis. *Gut* 61, A237 LP-A237 (2012).
40. NICE. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. London: National Institute for Health and Care Exc (2015).
41. Arseneau, K. O. et al. Do patient preferences influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 4, 1135–1142 (2006).
42. Wu, B., Wang, Z. & Zhang, Q. Cost-effectiveness of different strategies for the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.* 24, 2291–2302 (2018).
43. Timmer, A., Patton, P. H., Chande, N., McDonald, J. W. D. & MacDonald, J. K. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2016).
44. Canadian Drug Expert Committee. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION: VEDOLIZUMAB (Entyvio — Takeda Canada Inc.). Indication: Ulcerative Colitis. (2015).
45. Canadian Drug Expert Committee. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT REVIEW COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION: ADALIMUMAB (Humira — AbbVie). Indication: Ulcerative Colit. (2016).
46. Canadian Drug Expert Committee. CDEC FINAL RECOMMENDATION GOLIMUMAB (Simponi — Janssen Inc.). New Indication: Ulcerative Colitis. (2014).
47. National Institute for Health and Care Excellence. Infliximab, -adalimumab and golimumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. (2015).
48. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. GOLIMUMAB, injection 100 mg/1.0 mL pre-filled syringe, Simponi®, Janssen-Cilag Pty Ltd. (2017).
49. Trigo-Vicente, C., Gimeno-Ballester, V. & López-Del Val, A. Cost-effectiveness analysis of infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab and tofacitinib for moderate to severe ulcerative colitis in Spain. *Eur. J. Hosp. Pharm.* ejhpharm-2018-001833 (2019). doi:10.1136/ejhpharm-2018-001833



17. ANEXOS

17.1 ANEXO 1

QUADRO 2. Estratégias de busca de evidências em base de dados.

| Bases | Estratégia de Busca | Resultado |
|----------------------|--|-----------|
| Medline (via Pubmed) | ((("colitis, ulcerative"[MeSH Terms]) OR "idiopathic proctocolitis") OR "ulcerative colitis")) AND (((((((((((("adalimumab"[MeSH Terms]) OR "adalimumab") OR "humira") OR "etanercept"[MeSH Terms]) OR "tnfr fc fusion protein") OR "erelzi") OR "etanercept") OR "enbrel") OR "vedolizumab"[Supplementary Concept]) OR "vedolizumab") OR "entyvio") OR "mIn0002") OR "golimumab"[Supplementary Concept]) OR "golimumab") OR "simponi") | 1080 |
| EMBASE | ('ulcerative colitis'/exp OR 'chronic ulcerative colitis':ti OR 'colitis ulcerativa':ti OR 'colitis ulcerosa':ti OR 'colitis, mucosal':ti OR 'colitis, ulcerative':ti OR 'ulcerative colitis':ti) AND ('human'/exp OR 'human' OR 'humans') AND ('adalimumab'/exp OR 'adalimumab':ti,ab OR 'humira':ti,ab OR 'infliximab'/exp OR 'remicade':ti,ab OR 'infliximab':ti,ab OR 'vedolizumab'/exp OR 'entyvio':ti,ab OR 'vedolizumab':ti,ab OR 'golimumab'/exp OR 'simponi':ti,ab OR 'golimumab':ti,ab) AND ('clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'multicenter study'/exp OR 'multi-center study' OR 'multi-center trial' OR 'multi-centre study' OR 'multi-centre trial' OR 'multicenter study' OR 'multicenter trial' OR 'multicentre study' OR 'multicentre trial' OR 'study, multicenter' OR 'trial, multicenter' OR 'phase 3 clinical trial'/exp OR 'clinical trial, phase 3' OR 'phase 3 clinical study' OR 'phase 3 clinical trial' OR 'phase 3 study' OR 'phase 3 trial' OR 'phase iii clinical study' OR 'phase iii clinical trial' OR 'phase iii study' OR 'phase iii trial' OR 'real world evidence'/exp OR 'real world evidence' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic':ti,ab OR 'systematic review':ti,ab OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta':ti,ab OR 'meta analysis':ti,ab OR 'meta-analysis':ti,ab OR 'metaanalysis':ti,ab OR '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' OR 'comparative effectiveness'/exp OR 'comparative effectiveness' OR 'comparative effectiveness research') | 3366 |



| | | |
|----------------------|--|-----|
| The Cochrane Library | ID Search #1 MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] 2 tree(s) exploded #2 'Colitis, Ulcerative' #3 MeSH descriptor: [Adalimumab] explode all trees #4 adalimumab #5 MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees #6 infliximab #7 vedolizumab #8 golimumab #9 #1 OR #2 #10 #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #11 #9 AND #10 | 719 |
| LILACS (BVS) | (tw:("golimumab")) OR (tw:("golimumabe")) OR (tw:("adalimumab")) OR (tw:("adalimumabe")) OR (tw:("etanercept")) OR (tw:("etanercepte")) OR (tw:("vedolizumabe")) OR (tw:("vedolizumab")) AND (tw:("Colite Ulcerativa")) OR (tw:("Colitis, Ulcerative")) OR (tw:("Colitis Ulcerosa")) | 1 |

17.2 ANEXO 2

QUADRO 3. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

| Estudo/ Desenho do estudo / Origem | População / Duração do estudo | Intervenção e comparador | Desfechos | Resultados RR (IC 95%) |
|---|---|---|---|---|
| Singh et al. 2018 ²⁷ Revisão Sistemática de 16 ECR com metanálise em rede | Pacientes com CU moderada a grave em pacientes sem exposição prévia a outro biológico (12 ECR) e com exposição prévia (4 ECR). Duração mínima de terapia de 24 semanas. | Terapia biológica com infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe ou tofacitinibe; Comparador: outro agente biológico ou placebo. | Remissão clínica e cicatrização da mucosa (desfechos de eficácia); eventos adversos graves e quaisquer infecções (desfechos de segurança). | Indução de remissão clínica (infliximabe: odds ratio [OR], 4,10 [intervalo de confiança [IC] de 95%, 2,58 - 6,52], SUCRA, 0,85, vedolizumabe: SUCRA, 0,82) e cicatrização da mucosa (infliximabe: SUCRA, 0,91; vedolizumabe: SUCRA, 0,81). Em doentes com exposição prévia a anti-TNF: vedolizumabe (SUCRA 0,62) e do adalimumabe (SUCRA 0,31). Vedolizumabe foi classificado como o mais seguro em |



| | | | | |
|--|---|---|--|--|
| | | | | termos de eventos adversos graves (SUCRA, 0,91) e infecção (SUCRA, 0,75). |
| Bonovas et al. 2017 ²⁶ Revisão Sistemática de 15 ECR com metanálise em rede | Adultos com CU moderada a grave. Duração: até 52 semanas | Adalimumabe; golimumabe; infliximabe; tofacitinibe e vedolizumabe comparados entre si ou com placebo. | Resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa, tanto no final da indução e no final da fase de manutenção de cada ensaio. | Infliximabe foi melhor que o adalimumabe (OR: 2,01; IC95%: 1,36 - 2,98) e golimumabe (1,67; 1,08 - 2,59) em resposta clínica, melhor que o adalimumabe (2,10; 1,21 - 3,64) em remissão clínica; e melhor que o adalimumabe (1,87; 1,26 - 2,79) e golimumabe (1,75; 1,13 - 2,73) na cicatrização da mucosa. |
| Paschos et al. 2018 ²⁸ Revisão Sistemática de 14 ECR com metanálise em rede. | Adultos com CU moderada a grave. Duração: até 52 semanas | Adalimumabe; golimumabe; infliximabe; tofacitinibe e vedolizumabe comparados entre si ou com placebo. | Mudança na diferença média nos escores de qualidade de vida, melhora clinicamente importante nos escores de qualidade de vida, proporção de pacientes com IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire). | Todos melhoraram a qualidade de vida. Infliximabe (MD 18,58; IC95% 13,19 - 23,97) e vedolizumabe (MD 18,00; IC95% 11,08 - 24,92) apresentaram melhora clinicamente significativa na pontuação do IBDQ. |
| Zhou et al, 2015 ²⁵ Revisão Sistemática de 11 ECR com metanálise | Adultos com CU. | Adalimumabe e infliximabe comparados com terapia convencional. | Indução da resposta clínica, remissão clínica e redução da taxa de colectomia. | Infliximabe versus terapia convencional: indução da resposta clínica (RR = 1,67; IC95% 1,12-2,50); remissão clínica (RR = 1,63; IC95% 0,84 - 3,18) e redução da taxa de colectomia (RR = 0,54; IC 95% 0,26-1,12). Adalimumabe versus terapia convencional: indução de remissão clínica (RR = 1,82; 95% CI 1,24-2,67) e resposta clínica (RR = 1,36; 95% CI 1,13-1,64). |
| Allamneni et al, 2018 ³¹ coorte ambidirecional | 59 pacientes com CU moderada a grave. | Vedolizumabe versus infliximabe. | Resposta clínica | 18/27 (66,7%) responderam ao infliximabe versus 24/32 (78,1%) com vedolizumabe. |
| Renna et al, 2018 ³² Estudo prospectivo comparativo de mundo real | 118 pacientes tratados com adalimumabe e 79 tratados com golimumabe. Duração até 40,21 semanas. | Adalimumabe versus golimumabe. | Remissão clínica livre de corticosteroides e resposta clínica | Após 8 semanas, a remissão livre de esteroides foi relatada em 40,7% e 25,3% dos pacientes com ADA e GOL, respectivamente. |
| Sandborn et al, 2016 ³⁰ | 380 pacientes tratados com adalimumabe e 424 com infliximabe | Adalimumabe versus infliximabe. | Taxa de remissão clínica | 76,8 alcançaram remissão clínica com adalimumabe e 71,7 com infliximabe. |



| | | | | |
|--|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|
| Gies et al, 2010 ²⁹ Estudo prospectivo comparativo de mundo real | 53 pacientes com colite ulcerativa | Adalimumabe versus infliximabe. | Resposta na indução e remissão | Respostas à terapia de indução foram 96,4% (27/28) para o infliximabe e 80% (20/25) para o adalimumabe (p = 0,0889). As respostas à terapia de manutenção foram semelhantes: infliximabe 77,8% (14/18) e adalimumabe 70,0% (14/20) (p=0,7190). |
|--|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|

17.3 ANEXO 3: Avaliação da qualidade dos estudos

TABELA 17. ESCALA DE NEWCASTLE-OTTAWA (NOS) DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE ESTUDOS NÃO RANDOMIZADOS

| Non RTC studies Year, author | Selection | | | Comparability | | | Assessment of Outcome | | | Total Quality score |
|-------------------------------------|-----------------------------------|--|---------------------------|--|---|--|--|--|---|---------------------|
| | Representativeness of treated arm | Selection of the comparative treatment arm (s) | Ascertainment of exposure | Demonstration that outcome of interest was not present at start of study | Comparability between patients in different treatment arms – main factor: Extent of disease | Comparability between patients in different treatment arms – secondary factor: Concomitant therapy at 1st infusion | Assessment of outcome with independency (record linkage) | Adequacy of Follow up length (to assess outcome) | Lost to follow up acceptable (less than 10% and reported) | |
| 2010, Gies | * | * | * | * | * | * | * | * | * | 9 |
| 2016, Sandborn | * | * | * | * | * | * | * | * | * | 9 |
| 2018, Allamneni | * | * | * | * | * | * | * | * | * | 8 |
| 2018, Renna | * | * | * | * | * | * | * | * | * | 9 |



TABELA 18. PRISMA NETWORK META-ANALYSIS DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE REVISÕES SISTEMÁTICAS COM METANÁLISE EM REDE

| CRITERIA | Introduction | | Methods | | | | | | | Geometry of the network | | | Assessment of Inconsistency | | Results | | | | | | | | | | Discussion | | | Funding | |
|---------------|--------------|------------|---------------------------|----------------------|---------------------|--------|-----------------|-------------------------|------------|--|------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------|-----------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------|-------------|-------------|---------|---|
| | Rationale | Objectives | Protocol and registration | Eligibility criteria | Information sources | Search | Study selection | Data collection process | Data items | Risk of bias within individual studies | Summary measures | Planned methods of analysis | Risk of bias across studies | Additional analyses | Study selection | Presentation of network structure | Summary of network geometry | Study characteristics | Risk of bias within studies | Results of individual studies | Synthesis of results | Exploration for inconsistency | Risk of bias across studies | Results of additional analyses | Summary of evidence | Limitations | Conclusions | | |
| 2017, Singh | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | NR | S | S | S | S | S | S | S | S | S |
| 2017, Bonovas | S | S | NR | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | PR | S | NR | S | S | S | NR | S | S | S | S | S |
| 2018, Paschos | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S | S |



TABELA 19. AMSTAR 2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ZOU ET AL, 2015

| | |
|--|-------------|
| 1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO? | Yes |
| 2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol? | No |
| 3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review? | Yes |
| 4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy? | Partial Yes |
| 5. Did the review authors perform study selection in duplicate? | No |
| 6. Did the review authors perform data extraction in duplicate? | No |
| 7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions? | No |
| 8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail? | Partial Yes |
| 9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review? | Partial Yes |
| 10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review? | No |
| 11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results? | Yes |
| 12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis? | Yes |
| 13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review? | Yes |
| 14. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review? | No |
| 15. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review? | Yes |
| 16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review? | No |
| 2015, Zou is a Moderate quality review | |

Fonte: Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.