

Relatório de **recomendação**

M E D I C A M E N T O

Nº 707

Fevereiro/2022

Golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

LABORATÓRIO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E TECNOLOGIAS EM SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

– LAETS/UNIRIO

Roberto Carlos Lyra da Silva

Antônio Augusto de Freitas Peregrino

Carlos Roberto Lyra da Silva

Carlos Bernardo Cola

Raphael Chança

Samara Dias de Oliveira

Cristiano Bertolossi Marta

Alessandra Santos Portela

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/CGITS/DGITIS/SCTIE/MS

Lais Lessa Neiva Pantuzza

Revisão

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

Wallace Breno Barbosa

Coordenação

COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Priscila Gebrim Louly

Supervisão

DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE – DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado

Vania Cristina Canuto Santos

MARCO LEGAL

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

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

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

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

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

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

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

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

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

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

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

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

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

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

LISTA DE ABREVIÇÕES

5-ASA	Ácido 5 Aminossalicílico
6-MP	6-Mercapturina
ACG	<i>American College of Gastroenterology</i>
AD	Adalimumabe
AIH	Autorização de internação hospitalar
AINES	Anti-inflamatórios não esteroides
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
AZA	Azatioprina
BLM	Benefício Líquido Monetário
bpm	Batimentos por Minuto
BSG	<i>British Society of Gastroenterology</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CENTRAL	Registro Central Cochrane de Ensaio Controlados
CMED	Câmara de Regulação de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CRC	Câncer colorretal
DC	Doença de Crohn
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DII	Doenças inflamatórias intestinais
EAD	Evento adverso grave
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organization</i>
ECR	Ensaio clínico randomizado
Emtree	<i>Embase Subject Headings</i>
EQ-5D	<i>EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire</i>
g	Grana
GEDIIB	Grupo de Estudo de Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil
GOL	Golimumabe
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
IC	Intervalo de confiança
IFX	Infliximabe
IL	Interleucina
INSS	Instituto Nacional de Seguridade Social
ITT	Intenção de tratar, do inglês <i>intention-to-treat</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEI	Manifestações extraintestinais
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg	Miligrama
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NKT	Células T Natural Killers
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPM	Órtese, prótese e meios auxiliares de locomoção
OR	<i>Odds ratio</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PDP	Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo
PEA	Endarterectomia pulmonar

PIB	Produto Interno Bruto
PICO	<i>Patient, Intervention, Comparator, Outcome and Study Design</i>
PRO	Desfechos relatados pelos pacientes, do inglês <i>patient-reported outcomes</i>
PSA	<i>Probabilistic Sensitivity Analysis</i>
PTC	Parecer técnico-científico
PURSUIT	Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment
PVGM	Preços máximos de venda ao Governo
QALY	Ano de vida ajustado à qualidade, do inglês <i>quality-adjusted life-year</i>
QoL	Qualidade de vida, do inglês <i>quality of life</i>
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCU	Retocolite ulcerativa
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde
RoB 2	<i>Risk of Bias – versão 2</i>
ROBIS	<i>Risk of Bias in systematic review</i>
RSL	Revisão sistemática de literatura
SC	Subcutâneo
SF-36	<i>36-Item Short-Form Health Survey</i>
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUCRA	<i>Surface Under the Cumulative Ranking curve</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TC	Tomografia computadorizada
TCRs	Receptores de células T
Th	Células T Helper
TNF α	Fator de necrose tumoral alfa
UTK	Ustequinumabe
VAS	Escala Visual Analógica, do inglês <i>visual analogic scale</i>
VDZ	Vedolizumabe
VHS	Velocidade de hemossedimentação
vs	<i>Versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>

Tabela 1. Carga da retocolite ulcerativa para pacientes com doença ativa.....	22
Tabela 2. Escores de domínios de SF-36 em 103 pacientes com DII.....	22
Tabela 3. Distribuição da faixa-etária por grupo de contribuição.....	45
Tabela 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante..	85
Tabela 5. Resultados da fase de indução e manutenção de golimumabe versus vedolizumabe para os desfechos remissão clínica e melhora endoscópica.....	100
Tabela 6. Resultados da meta-análise em rede de golimumabe versus comparadores na fase de indução e manutenção.	102
Tabela 7. Resultados de resposta clínica na fase de indução e manutenção de golimumabe versus vedolizumabe.	104
Tabela 8. Resultados de segurança avaliado como eventos adversos na fase de extensão do estudo PURSUIT-M.	106
Tabela 9. Resultados do perfil de segurança de golimumabe versus vedolizumabe.....	107
Tabela 10. Resultados de segurança avaliados como infecções na fase de extensão do estudo PURSUIT-M.	108
Tabela 11. Posologia, preços e duração das fases de indução de cada um dos biológicos analisados.	123
Tabela 12. Custos em reais de aquisição e administração de biológicos nas fases de indução e manutenção por ciclo de oito semanas.....	123
Tabela 13. Custos dos tratamentos no primeiro ano (indução + manutenção) e no segundo ano (manutenção).	124
Tabela 14. Exames laboratoriais realizados nas fases de indução e manutenção do tratamento com biológicos.	126
Tabela 15. Custos associados aos estados de saúde.....	126
Tabela 16. Custos detalhados por estado de saúde considerados no modelo.....	128
Tabela 17. Variáveis utilizadas no modelo relativas às taxas de resposta ao tratamento na fase de indução com biológicos.	129
Tabela 18. Tábua de mortalidade. IBGE, 2019.	130
Tabela 19. Probabilidade de transição devido aos efeitos do tratamento na fase de manutenção com biológicos	131
Tabela 20. Variáveis consideradas no modelo e seus respectivos parâmetros.	133
Tabela 21. Distribuições, valores e parâmetros atribuídos para cada uma das variáveis do modelo.	135
Tabela 22. Resultado da análise determinística de custo-utilidade.....	137
Tabela 23. Relatório dos resultados de custo-efetividade incremental plotado no <i>scatterplot</i> da Figura 15.....	141
Tabela 24. Relatório dos resultados de custo-efetividade incremental plotado no <i>scatterplot</i> da Figura 16.....	142
Tabela 25. Relatório dos resultados de custo-efetividade incremental plotado no <i>scatterplot</i> da Figura 17.....	143
Tabela 26. Custos dos tratamentos no primeiro ano (indução + manutenção) e no segundo ano (manutenção).	149
Tabela 27. Número de pacientes elegíveis por ano.	150
Tabela 28. Total de pessoas que recebem tratamento por cenário/ano.....	152
Tabela 29. Resultados da análise do impacto orçamentário por cenário/ano.	153

Tabela 30. Resultado do impacto orçamentário incremental por cenário analisado	154
---	-----

QUADROS

Quadro 1. Tratamentos disponíveis no SUS, incluindo medicamentos e procedimentos	26
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	28
Quadro 3 . Resultado da análise de custo-efetividade.....	36
Quadro 4. Resultado da análise do impacto orçamentário incremental por cenário/ano.	37
Quadro 5. Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, intolerantes ou que tenham tido uma resposta inadequada às terapias convencionais.....	39
Quadro 6. Artigos sugeridos na CP nas contribuições de cunho técnico-científico, e não incluídos no PTC do Relatório de Recomendação.	55
Quadro 7. Artigos sugeridos pelo demandante/fabricante do golimumabe.	60
Quadro 8 – Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre a avaliação do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais.....	69
Quadro 9. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.	87
Quadro 10. Autor e ano dos artigos excluídos e motivo da exclusão.	90
Quadro 11. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.	92
Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência a partir da ferramenta GRADE.	110
Quadro 13. Características do modelo de análise de custo-utilidade.....	120
Quadro 14. Estimativas de utilidade para cada estado de saúde considerado no modelo.	122
Quadro 15. Composição dos cenários considerados na análise do impacto orçamentário.	151

FIGURAS

Figura 1. Scatter Plot da RCEI, na comparação entre golimumabe e infliximabe.	36
Figura 2. Nuvem de palavras construída a partir do registro dos participantes que contribuíram como pessoa física no grupo de contribuições de cunho “técnico-científico”, acerca da recomendação preliminar da Conitec. Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 91/2021.	46
Figura 3. Síntese das dimensões temáticas presentes nas contribuições de experiência ou opinião à CP nº 106/2021. ..	67
Figura 4. Frequência de outros medicamentos para retocolite ulcerativa com os quais os participantes da CP nº 106/2021 informaram ter tido experiência.	68
Figura 5 - Mapa visual da análise qualitativa das contribuições de experiência ou opinião na Consulta Pública nº 106 - Golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais.	71

Figura 6. Fluxograma da seleção dos estudos.....	89
Figura 7. Sumário da avaliação do risco de viés (RoB2) dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão.	96
Figura 8. Sumário da avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas no PTC, a partir da ferramenta ROBIS.	96
Figura 9. Resultados do estudo PURSUIT-M.....	100
Figura 10. Eficácia relativa de diferentes intervenções para indução de remissão clínica e melhoria endoscópica em doentes com RCU ativa moderada a grave nunca tratados com medicamentos biológicos.	101
Figura 11. Golimumabe vs placebo. Resposta clínica na semana 6.	103
Figura 12. Resultados do estudo PURSUIT-M ⁵⁶	105
Figura 13. Estrutura do modelo de árvore de decisão para a fase de indução do tratamento com os biológicos.....	132
Figura 14. Estrutura do modelo de Markov para a fase de indução com os estados de transição.	133
Figura 15. Gráfico da Análise de Custo-Efetividade.	137
Figura 16. Diagrama de Tornado. Análise de sensibilidade determinística da RCEI de AVAQ ganhos na comparação GOL vs IFX.	138
Figura 17. Diagrama de Tornado. Análise de sensibilidade determinística da RCEI de AVAQ ganhos na comparação GOL vs IFX.	139
Figura 18. Gráfico de dispersão de custo-efetividade. Resultado de 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem.	140
Figura 19. Gráfico de dispersão do custo-efetividade incremental revelando a probabilidade de maior proporção de iterações nos quadrantes superiores, e principalmente, à esquerda.	141
Figura 20. Gráfico de dispersão do custo-efetividade incremental revelando a probabilidade de maior proporção de iterações nos quadrantes superiores, e principalmente, à esquerda.	142
Figura 21. Gráfico de dispersão do custo-efetividade incremental revelando a probabilidade de maior proporção de iterações nos quadrantes superiores, e principalmente, à esquerda.	143

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	11
2. CONFLITO DE INTERESSES	11
3. RESUMO EXECUTIVO	12
4. INTRODUÇÃO	16
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	16
4.2 Aspectos etiológicos e fisiopatológicos	17
4.3 História natural da doença	18
4.4 Carga da doença	21
4.5 Protocolos de tratamento recomendados	24
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	27
5.1 Preço da Tecnologia.....	29
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	30
6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia	30
Qualidade de vida.....	30
Remissão clínica na indução e na manutenção.....	31
Resposta clínica na indução e na manutenção.....	32
6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	33
Eventos adversos graves na indução e na manutenção.....	33
Eventos adversos graves como Infecções incluindo formas graves e tuberculose.....	34
6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)	34
6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	35
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	35
7.1 Avaliação econômica	35
7.2 Impacto orçamentário	36
8. ACEITABILIDADE	37
9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	38
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	38
11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	41
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
13. PERSPECTIVA DO PACIENTE	42
14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	43
15. CONSULTA PÚBLICA	43
16. RECOMENDAÇÃO FINAL	73
17. DECISÃO	73
18. REFERÊNCIAS	74
ANEXO 1 - SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	79

1. APRESENTAÇÃO	80
2. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES	80
3. RESUMO EXECUTIVO	81
4. CONTEXTO	83
4.1 Objetivo do parecer	84
4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	85
5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA	85
5.1 População	85
5.2 Intervenção	86
5.3 Comparador	86
5.4 Desfechos	86
5.5 Tipos de estudo	86
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS	86
6.1 Termos de busca e bases de dados	87
6.2 Seleção de estudos	88
6.3 Caracterização dos estudos selecionados	91
7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA	95
7.1 Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados	95
7.2 Análise de risco de viés das revisões sistemáticas e meta-análises	96
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS	96
Efeitos desejáveis da tecnologia	97
Qualidade de vida.....	97
Remissão clínica na indução e na manutenção.....	99
Resposta clínica na indução e na manutenção	102
Efeitos indesejáveis da tecnologia	105
Eventos adversos graves e não graves (EADs) na indução e manutenção	105
Infecções incluindo as formas graves e tuberculose ativa.....	107
9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	109
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	112
11. REFERÊNCIAS	113
ANEXO 2 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	118
1. APRESENTAÇÃO	119
2. CONFLITO DE INTERESSES	119
3. INTRODUÇÃO	120
4. MÉTODOS	120

4.1 População-alvo	121
4.2 Perspectiva	121
4.3 Comparadores	121
4.4 Horizonte temporal	121
4.5 Taxa de desconto	121
4.6 Desfechos de saúde	122
4.7 Estimativa de recursos e custos	122
4.8 Eficácia	129
4.9 Pressupostos	131
4.10 Modelo econômico	132
4.11 Análise de sensibilidade	134
5. RESULTADOS	136
6. REFERÊNCIA	145
ANEXO 3 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	146
1. APRESENTAÇÃO.....	147
2. CONFLITO DE INTERESSES	147
3. INTRODUÇÃO	148
4. MÉTODOS	148
4.1 Perspectiva	148
4.2 Horizonte temporal	148
4.3 Preço proposto para incorporação.....	149
4.4 Custos de tratamento	149
4.5 População.....	149
5. RESULTADOS	152
6. LIMITAÇÕES.....	154
7. REFERÊNCIAS	155
APÊNDICE - Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas - ROBIS	156

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório de Recomendação se refere à avaliação de incorporação do golimumabe como opção de terapia biológica no tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa (RCU) ativa moderada a grave, intolerantes ou que tenham tido uma resposta inadequada às terapias convencionais, demandado pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ). Os estudos que compõem este Relatório foram elaborados pelo Laboratório de Avaliação Econômica e Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LAETS/UNIRIO), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da incorporação do golimumabe, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Golimumabe.

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais no SUS.

Demandante: Bio-Manguinhos/FIOCRUZ.

Introdução: A retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC) são as principais doenças inflamatórias intestinais (DII) crônicas, recorrentes e de natureza autoimune^{3,4}. As DII são mais comuns em populações com características fenotípicas caucasianas e ocorre de forma mais predominante em regiões com maior desenvolvimento econômico⁶⁹. Nos últimos anos, na América do Sul, tem-se observado aumento nas taxas de incidência e prevalência de RCU. No Brasil, a ocorrência da doença é relativamente baixa, mas com tendência de elevação. Estima-se uma incidência de RCU entre 0,19 e 6,76 casos por 100 mil pessoas/ano e uma prevalência de 4,7 por 100 mil habitantes¹. Dos sinais e sintomas da RCU, aqueles que mais incomodam os pacientes são diarreia muco-sanguinolenta, cólicas intestinais e urgência evacuatória. Não raramente, manifestações extraintestinais afetam o fígado e o trato biliar, bem como olhos, pele e articulações devem também ser considerados como foco de problema para pacientes com RCU, dada a frequência desses achados, presentes em até 47% dos pacientes^{5,70}. A doença acomete jovens em idade ativa, comprometendo a situação desses pacientes, principalmente a qualidade de vida, que sofre forte deterioração frente à condição clínica dos portadores, desde aspectos físicos como também sociais e emocionais⁷¹. O SUS disponibiliza como alternativas de tratamento para os pacientes com doença intestinal ativa ou em remissão clínica elegíveis o uso de medicamentos sintéticos convencionais (corticoides e aminossalicilatos) e, em caso de refratariedade ou intolerância a esse tratamento, dois medicamentos biológicos: infliximabe (anti-TNF) e vedolizumabe (anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$)⁴.

Pergunta: O golimumabe é eficaz e seguro em comparação com infliximabe, vedolizumabe ou placebo no tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave e tratados previamente com medicamentos convencionais?

Evidências clínicas: Foram incluídos na revisão quatro ensaios clínicos randomizados (ECR) e sete revisões sistemáticas, sendo duas com meta-análise de comparação direta e cinco com meta-análise em rede (de comparação indireta). Em relação a qualidade de vida, medido pelo *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ), as evidências sugerem que pacientes que receberam golimumabe podem apresentar um escore médio significativamente maior do que os pacientes que receberam placebo^{30,54,56}. No que diz respeito a remissão clínica, os regimes de tratamento com golimumabe utilizando 200/100 mg e 400/200 mg na fase de indução e 100 mg ou 50 mg na fase de manutenção, embora superiores ao placebo, não foram superiores ao tratamento com infliximabe e vedolizumabe^{31,51-57}. Durante a fase de manutenção, a taxa de remissão clínica foi significativamente maior para golimumabe 100 mg (27,8%) em comparação com placebo (15,6%; $p=0,004$)^{30,56}. O golimumabe ficou na segunda posição do ranking SUCRA de indução da remissão clínica (0,68) e o infliximabe foi o primeiro (0,95)⁵⁸. Em relação a resposta clínica na fase de indução, golimumabe 200/100 mg ou 400/200 mg foi melhor do que o placebo (51% e 54,9%, respectivamente, vs. 30,3% tratados com placebo ($p<0,0001$))⁵⁷. O golimumabe foi melhor que placebo também na fase de manutenção⁵⁷. O golimumabe demonstrou superioridade em relação ao placebo na cicatrização da mucosa avaliada na semana 6 (42,3% vs. 28,7%)⁵⁷. Na fase de indução, embora superior ao placebo, golimumabe foi inferior ao infliximabe (OR 1,67; IC 95%: 1,04-2,07)⁵⁹. Na fase de indução, não foram observadas diferenças na proporção de pacientes com eventos adversos graves (EAD)s entre todos os grupos analisados. A incidência de EADs graves foi de 3% no grupo golimumabe contra 6,1% no grupo placebo. Poucos pacientes descontinuaram o estudo devido a EADs, incluindo quatro (0,5%) tratados com golimumabe e três (0,9%) pacientes tratados com placebo⁵⁷. Eventos adversos graves foram observados em 7,7% dos pacientes tratados com placebo e 39% dos pacientes tratados com golimumabe 100/50 mg⁵⁶. No seguimento de longo prazo, por mais de três anos, 37,2% dos pacientes do grupo golimumabe descontinuaram o tratamento versus 83,3% no grupo placebo e a principal causa de

descontinuação do tratamento no grupo golimumabe foram os EADs (10,9%) e o efeito terapêutico insatisfatório (7,4%)⁵⁵. Golimumabe 100 mg foi associado a taxa de EADs, taxa de infecção geral e taxa de descontinuação causada por EADs superior ao vedolizumabe 300 mg a cada oito semanas (OR 1,99 [IC 95%: 1,10-3,59]), (OR 1,83 [IC 95%: 1,06-3,17] e (OR 3,58 [IC 95%: 1,28-10,52]), respectivamente⁵¹. Na comparação entre golimumabe 100 mg vs. infliximabe 3,5 mg, obteve-se um OR de 4,12 (IC 95%: 0,74-38,17) e, em relação ao vedolizumabe, OR 1,27 (IC 95%: 0,41-3,97). Na fase de indução, infecções graves foram reportadas em 0,5% dos pacientes do grupo tratado com golimumabe vs. 1,8% no grupo tratado com placebo. A única infecção grave relatada por mais de um paciente foi pneumonia (um paciente com golimumabe 200/100 mg e um paciente com placebo). Nenhum paciente desenvolveu tuberculose ativa⁵⁷. Na fase de manutenção, infecções graves foram observadas em 1,9% dos pacientes tratados com placebo e 3,2% nos dois grupos tratados com golimumabe 100/50 mg⁵⁶. Durante a fase de extensão, as taxas de infecção foram maiores nos grupos tratados com golimumabe, tendo infecções graves maior prevalência entre os pacientes tratados com golimumabe 100 mg, com 2,65% (IC 95%: 1,86-3,67)⁵⁵. O risco de infecção em pacientes que receberam golimumabe na dose de 50 mg foi de 1,83 (IC 95%: 0,53-7,09) quando comparado ao infliximabe 3,5 mg e de 1,55 (IC 95%: 0,80-2,95) quando comparado ao infliximabe 5 mg⁴⁷. Casos de tuberculose foram reportados no estudo PURSUIT-M até a semana 54, envolvendo quatro pacientes, sendo três casos na forma ativa. Todos esses pacientes receberam corticoides antes da entrada na indução⁵⁷.

Avaliação econômica: A análise de custo-utilidade (ACU) previu que o golimumabe foi dominado pelo infliximabe e pelo vedolizumabe. Quando comparado ao vedolizumabe (total de 6,42 AVAQ), o incremento foi de R\$ 29.947,83. A análise de sensibilidade determinística multivariada demonstrou que o modelo é robusto e que os poucos parâmetros que impactam os resultados da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) são pouco significativos para os dois comparadores. Da mesma forma, a análise de sensibilidade probabilística demonstrou que as incertezas dos parâmetros incluídos não impactam as probabilidades do golimumabe ser custo-efetivo. Como principal limitação, deve-se apontar a validade externa das estimativas de utilidade e probabilidades de transição entre os estados de saúde do modelo, oriundas de estudos desenvolvidos em outros países.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário total ao longo dos cinco anos do horizonte temporal foi de R\$ 811.252.178,47 no cenário atual. Com a incorporação do golimumabe, o impacto total foi de R\$ 771.323.066,61 no cenário conservador (22% de participação do golimumabe até o ano 5) reduzindo para R\$ 746.267.770,23 no cenário moderado (32% de participação do golimumabe até o ano 5), e para R\$, 721.212.473,86, no cenário agressivo (42% de participação do golimumabe até o ano 5). A incorporação do golimumabe tem potencial para reduzir custos no tratamento de pacientes com RCU, que dependendo do cenário (taxa de participação), pode chegar a mais de R\$ 90 milhões em cinco anos. A principal limitação a ser considerada está relacionada as incertezas quanto a estimativa da população com RCU de moderada a grave que poderia se beneficiar a tecnologia, bem como as taxas de participação no mercado, de cada um dos biológicos analisados.

Recomendações internacionais: O golimumabe já foi recomendado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) para o tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada à terapia convencional e pelo *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC). O *Haute Autorité de Santé* (HAS) emitiu uma opinião de reembolso favorável ao golimumabe para o tratamento da RCU moderada a grave em pacientes adultos que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional. Por questões relacionadas as limitações das análises de custo-efetividade apresentadas, tanto o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) quanto o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) não recomendaram o reembolso do golimumabe.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Buscas estruturadas nas bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, possibilitou identificar pelo menos seis medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, intolerantes ou que tenham tido uma resposta inadequada às terapias convencionais, que estão

sendo avaliados em ECR de fase 3, a maioria com previsões para conclusão entre 2022 e 2024. O Ustequinumabe é o único já com registro na Anvisa.

Considerações finais: As evidências recuperadas no parecer técnico-científico (PTC) sobre eficácia do golimumabe para o tratamento de RCU são baseadas em ensaios clínicos randomizados placebo controlados e revisões sistemáticas com meta-análise e meta-análise em rede, que sugerem que o golimumabe é superior ao placebo para os desfechos de indução e manutenção da resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa, mas não se mostrou superior ao infliximabe e ao vedolizumabe. A análise de custo-utilidade apresentou resultados favoráveis ao infliximabe, tanto em relação ao golimumabe quanto em relação ao vedolizumabe, para tratar pacientes com RCU de moderada a grave no SUS. A análise do impacto orçamentário sugere que, embora o golimumabe tenha sido ranqueado na terceira posição em termos de custo-efetividade, sua incorporação, em todos os cenários analisados, pode resultar em economia de recursos financeiros no SUS.

Perspectiva do paciente: Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente durante o período de 13/08/2021 a 21/08/2021, que contou com oito inscrições, sendo o representante definido por sorteio. No relato, o participante descreveu a sua vivência como paciente com retocolite ulcerativa, destacando dificuldades de obtenção de diagnóstico e de acesso ao tratamento na rede pública, exacerbação dos sintomas, consequências negativas de ordem física, social e emocional e piora da qualidade de vida. Além disso, informou ter tido falha terapêutica com o uso de diferentes tecnologias e não ter utilizado o medicamento em avaliação por ser de alto custo e não estar disponível no SUS.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 103ª Reunião da Conitec, no dia 10/11/2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave, intolerantes ou que tiveram uma resposta inadequada às terapias convencionais. Considerou-se a dificuldade de concluir acerca dos benefícios do tratamento com o golimumabe, frente aos anticorpos monoclonais já disponíveis no SUS, o que contribuiu para que o golimumabe não se apresentasse custo-efetivo, e a ausência de um fato que pudesse modificar a recomendação realizada pelo Plenário em outra oportunidade.

Consulta pública: No geral, as contribuições técnico-científicas da Consulta Pública (CP) discordaram veementemente da recomendação preliminar da Conitec. Quanto aos documentos anexados, alguns artigos científicos já haviam sido contemplados no PTC e outros não. As novas evidências apresentadas na CP não foram capazes de reduzir as incertezas quanto aos benefícios clínicos em termos de segurança e eficácia do medicamento para ratificar a superioridade do golimumabe em relação as alternativas disponíveis no SUS, inclusive, em termos de custo-efetividade. Portanto, por não acrescentarem nada de diferente do que já havia sido demonstrado no PTC, não auxiliam na alteração da recomendação preliminar. Nas contribuições de experiência ou opinião, 94,8% dos respondentes também se manifestaram contrariamente à decisão preliminar da Conitec de recomendar a não incorporação da tecnologia ao SUS, mobilizando argumentos como o benefício de uma opção adicional de tratamento para os pacientes com retocolite ulcerativa, o alto custo do medicamento avaliado, benefícios clínicos, melhora do quadro de saúde e da qualidade de vida, entre outros. A maioria dos participantes reportou não ter experiência com o golimumabe e, neste sentido, os resultados positivos e facilidades da tecnologia foram mencionados principalmente por profissionais de saúde, com destaque para os benefícios clínicos, boa resposta terapêutica e melhora na qualidade de vida dos pacientes. Já o alto custo e a indisponibilidade do medicamento no SUS foram mencionados como principais resultados negativos e dificuldades por pacientes e profissionais de saúde. A experiência com o uso de outros medicamentos para a doença foi predominante entre pacientes, sendo referida a utilização com mais frequência daqueles já disponíveis no SUS, a exemplo de mesalazina, infliximabe, azatioprina, adalimumabe e vedolizumabe. Assim, como resultados positivos destas tecnologias foram citados melhora ou controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida. Por outro lado, efeitos adversos, baixa resposta ou falha

terapêutica após um período de uso e dificuldade de acesso foram os resultados negativos e dificuldades mais referidos destas tecnologias.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Plenário presentes na 105ª Reunião Ordinária, no dia 09/02/2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave, intolerantes ou que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais. Considerou-se a dificuldade de concluir acerca dos benefícios do tratamento com o golimumabe em comparação com os anticorpos monoclonais disponíveis no SUS e a ausência de contribuição que pudesse modificar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 703/2022.

Decisão: Não incorporar o golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave, intolerantes ou que tiveram uma resposta inadequada às terapias convencionais, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme a Portaria nº 23, publicada no Diário Oficial da União nº 50, seção 1, página 96, em 15 de março de 2022.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Embora historicamente as doenças inflamatórias intestinais (DII) possam ser mais prevalentes em regiões e países com maior desenvolvimento econômico e em populações com características fenotípicas caucasianas, essas doenças têm cada vez mais se comportado como uma doença global emergente dado ao aumento da incidência e da prevalência dessas doenças em países como o Brasil. Nos últimos anos, observaram-se mudanças na clássica distribuição geográfica da retocolite ulcerativa (RCU), com taxas crescentes de incidência e prevalência em regiões tradicionalmente de pouca incidência como Ásia, América do Sul e Leste Europeu, sendo cada vez mais, portanto, considerada uma doença global emergente¹.

As DII compreendem um grupo de desordens intestinais crônicas, de patogênese complexa e recorrentes, sendo a doença de Crohn (DC) e a retocolite ulcerativa as principais e mais agressivas delas^{2,3}. A RCU acomete a mucosa do cólon e reto enquanto a DC pode ocorrer em qualquer parte do tubo digestivo, da boca ao ânus, com predileção pela região ileal ou ileocecal⁴.

No Brasil, a incidência e a prevalência de RCU são consideradas baixas, na ordem de 0,19 a 6,76 por 100 mil pessoas-ano e 4,7 por 100 mil habitantes, respectivamente, quando comparadas com as taxas estimadas em países da América do Norte e do Norte Europeu, que podem chegar a 57,9 por 100 mil pessoas-ano e 505 por 100 mil habitantes, respectivamente. Em 2018, um estudo realizado no estado de São Paulo registrou taxas comparáveis a países europeus. A taxa média de incidência anual de DII no estado foi estimada em de 13,31 casos novos por 100 mil habitantes⁵.

Embora limitados, os dados de incidência da RCU no Brasil parecem mostrar um crescimento do número de novos casos no país. Entre 1988 e 2012, observou-se uma variação percentual anual de 14,9% (IC de 95%: 10,4 a 19,6), o que deve ser motivo de preocupação em países ainda relativamente jovens, como o Brasil, uma vez que as DII acometem predominantemente pessoas mais jovens, sendo as formas moderada e grave da doença capazes de comprometer seriamente a qualidade de vida e a capacidade laboral desta significativa parcela da população ativa no país. Estima-se que, no caso da RCU, o pico de incidência da doença ocorre entre a segunda e a quarta décadas e, em relação à gravidade, 40% dos pacientes desenvolverão as formas moderada ou grave da doença^{1,6,7,8}.

Em relação à distribuição por gênero, parece não haver diferenças em relação ao acometimento das DII entre homens e mulheres²². Entretanto, no estudo realizado no estado de São Paulo, os autores reportaram predomínio da doença na população do sexo feminino (61,1%), a exemplo do que foi observado no Piauí (56,7%) e Mato Grosso (56,8%)^{5,7,9,10}.

Estima-se que 50% das pessoas com retocolite ulcerativa terão pelo menos uma recaída por ano. Cerca de 80% destas são leves a moderadas e cerca de 20% são graves. Aproximadamente 25% das pessoas com retocolite ulcerativa terão um ou mais episódios de retocolite aguda grave ao longo da vida, com uma taxa de 29% de colectomia⁶. Embora as taxas de mortalidade tenham melhorado de forma constante nos últimos 30 anos, a retocolite aguda grave ainda apresenta taxa de mortalidade de até 2%. A mortalidade é diretamente influenciada pelo momento das intervenções, incluindo a terapia médica e a colectomia^{11,12,13}.

4.2 Aspectos etiológicos e fisiopatológicos

Embora a etiologia da DII ainda não tenha sido muito bem elucidada, diversas alterações do comportamento humano têm sido empiricamente associadas ao aumento da incidência de DII. Acredita-se que exista uma predisposição genética que pode determinar maior suscetibilidade e probabilidade de ocorrência da RCU. Estima-se que de 8% a 14% dos pacientes com RCU tenham história familiar de DII e os parentes de primeiro grau têm quatro vezes mais risco de desenvolver a doença. Embora aproximadamente 200 *loci* associados à suscetibilidade para DII tenham sido identificados no genoma humano, os fatores genéticos explicam apenas 7,5% da variância da doença e têm pouca capacidade preditiva para o fenótipo^{3,5,14}.

Acredita-se ainda que diversos fatores ambientais e emocionais, assim como as alterações na composição da microbiota intestinal comensal, podem induzir distúrbios nas respostas imunológicas inatas e adaptativas do trato gastrointestinal, o que pode desencadear essas doenças, embora nenhum dos fatores seja, só por si, suficiente para desenvolvê-la^{5,7,9,10}.

As alterações microbiológicas no microbioma intestinal estão presentes em ambas as formas de DII. O microbioma fecal de doentes com DII difere dos indivíduos saudáveis, razão pela qual deve-se considerar que a disbiose na DII traduz-se então em alteração da sua composição, diversidade e quantidade. Contudo, o efeito do microbioma intestinal na DII não está restrito à disbiose bacteriana, podendo haver um papel importante de vírus e fungos¹⁵⁻¹⁹.

No que se refere aos fatores imunológicos, em pacientes com RCU, o desequilíbrio de antígenos luminiais, incluindo a microbiota comensal, pode acessar a mucosa subjacente e desencadear uma resposta inflamatória anormal, o que deverá resultar em diferenciação e ativação de diferentes células do sistema imunológico, entre as quais células T, mastócitos e macrófagos. Nesse processo, a transcrição de genes pró-inflamatórios acaba sendo estimulada, resultando em aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina (IL) -1 β , IL-6, IL-12 e IL-23. Antígenos processados são apresentados às células T *helper* (Th) por meio de receptores de células T (TCRs), facilitando uma resposta imune adaptativa, enquanto as células T *natural killers* (NKT) produzem IL, interrompendo ainda mais a barreira epitelial^{20,21}.

O tabaco constitui fator de risco importante na DII embora possa ser considerado um fator de proteção. Por esse motivo, o efeito do tabagismo é um dos achados mais intrigantes para RCU. Uma meta-análise sugere que o tabagismo pode proteger os indivíduos fumantes contra esta doença em comparação com o não tabagismo (*odds ratio* [OR] = 0,58; IC de 95%: 0,45 a 0,75). A nicotina é provavelmente o principal ingrediente ativo nessa associação, mas os mecanismos permanecem desconhecidos^{1,27,30}. Outros fatores de proteção descritos são apendicectomia e amamentação^{21,22}.

Por outro lado, verifica-se que o consumo de tabaco está associado a um aumento de duas vezes na chance de doença de Crohn (DC) (OR = 1,76; IC de 95%: 1,40 a 2,22). Desta forma, indivíduos com RCU e que fumam parecem desenvolver um curso mais rápido da doença, menor necessidade de corticoterapia e menor necessidade de colectomia, estando a suspensão de hábitos tabágicos associada a incremento da sua atividade, nomeadamente o recrudescimento dos sintomas durante o primeiro ano após cessação. Contrariamente, entre os indivíduos com DC, os tabagistas necessitam mais frequentemente de terapêutica imunossupressora e cirurgia, com aumento da recorrência após resseção ileocecal^{22,23}.

4.3 História natural da doença

4.3.1 Apresentação clínica, diagnóstico e classificações

O diagnóstico de RCU é feito com base na avaliação clínica, exames laboratoriais, exame endoscópico e achados histopatológicos, apesar de as manifestações clínicas da RCU variarem em função da extensão da doença. A diarreia mucosanguinolenta, acompanhada de cólicas intestinais, urgência evacuatória e tenesmo e, em alguns casos, de sintomas sistêmicos como febre, inapetência, astenia e emagrecimento, são as características clínicas mais comumente observadas⁵.

Fatores como a extensão da inflamação, a gravidade da doença e a presença ou não de complicações extra intestinais são importantes preditores do prognóstico da RCU. De acordo com a classificação de Montreal (forma mais amplamente utilizada de se classificar a extensão da inflamação), a RCU pode ser categorizada como proctite, quando está limitada ao reto (E1), colite esquerda, quando se estende para os segmentos celômicos proximais (E2), e pancolite, quando ultrapassa a flexura esplênica (E3)^{2,5}.

O processo inflamatório da RCU possui evolução recidivante e remitente. Quando os sintomas estão ativos, ocorre a chamada crise aguda da doença. Na maioria dos pacientes, uma crise aguda se estabelece por um período. Em seguida, o paciente entra em remissão, momento em que os sintomas são poucos ou inexistentes, e depois a crise aguda volta a ocorrer (recidiva)^{2,3,24}.

Estima-se que entre 30% e 60% dos pacientes com RCU têm proctite, 16% a 45% têm colite do lado esquerdo e 14% a 35% têm pancolite. No Brasil, a proporção de pacientes com proctite pode chegar a 14%, com colite esquerda alcançando 42% e pancolite, 40%^{2,25,33}.

A gravidade da doença pode ser avaliada pela intensidade dos sintomas, classificada a partir de critérios estabelecidos por Truelove e Witts, do Colégio Americano de Gastroenterologia, úteis na definição terapêutica. As agudizações são classificadas em três categorias²⁶.

a) Leve: menos de três evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e com velocidade de sedimentação globular normal;

b) Moderada: mais de quatro evacuações por dia com mínimo comprometimento sistêmico;

c) Grave: mais de seis evacuações por dia com sangue e evidência de comprometimentos sistêmicos, tais como febre, taquicardia, anemia e velocidade de sedimentação globular acima de 30. Casos com suspeita de megacólon tóxico também devem ser considerados graves.

A atividade da doença também pode ser avaliada a partir da classificação de Montreal. Tal classificação orienta que pacientes assintomáticos devem ser classificados como em remissão clínica (gravidade S0) e pacientes que apresentam até quatro evacuações ao dia (com ou sem sangue), ausência de comprometimento sistêmico e marcadores inflamatórios normais devem ser classificados como RCU leve (S1). Os casos moderados (S2) e graves (S3) devem ser classificados como pacientes que apresentam, respectivamente, mais de quatro evacuações ao dia, mas com mínimos sinais de toxicidade sistêmica e mais de seis evacuações ao dia, com sangue, frequência cardíaca de 90 bpm, temperatura corporal $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, hemoglobina $< 10,5 \text{ g}/100 \text{ ml}$ e velocidade de hemossedimentação (VHS) $\geq 30 \text{ mm}/\text{h}$ ²⁷.

Pacientes com doença mais grave tendem a ter formas mais extensas (pancolite) do que aqueles com doença menos grave. Além disso, o risco de progressão proximal das apresentações iniciais (isto é, da proctite para colite esquerda ou pancolite ou da colite esquerda para pancolite) é descrito como 10%-20% em cinco anos e de 30% em 10 anos^{2,21,28}.

Estima-se que apenas 10% dos pacientes possuam doença grave no momento do diagnóstico. Em estudo de base populacional que incluiu 1.161 pacientes, observou-se que aproximadamente 50% deles permaneceram em remissão clínica ou com sintomas leves após 10 anos de acompanhamento. Em aproximadamente 57%, a doença seguiu curso intermitente crônico e 18% tinham atividade contínua crônica. A presença de febre ou perda de peso ao diagnóstico e doença ativa no ano anterior (desde o diagnóstico até a primeira crise) pode aumentar o risco de recidiva da doença. A taxa de recaídas pode ser de 23,8% no primeiro ano, 50,7% no terceiro ano, 35,7% no quinto ano e 27,5% no décimo ano^{21,25}.

Algumas evidências também demonstram que 10% dos pacientes inicialmente classificados como RCU podem eventualmente ter seu diagnóstico modificado para DC no decorrer do acompanhamento, devido ao fato de haver similaridade na apresentação inicial das DII².

4.3.2 Manifestações extraintestinais da doença

Além dos sintomas gastrointestinais típicos, como diarreia, hematoquezia e cólicas abdominais, no curso da história natural das DII os pacientes podem apresentar sintomas referentes ao acometimento de outros órgãos e sistemas, conhecidos como manifestações extra intestinais (MEI). As MEI podem ser observadas tanto nos pacientes com DC quanto nos pacientes com RCU, podendo afetar qualquer órgão ou sistema, apesar de haver diferenças quanto ao tipo de manifestação e sua frequência. Os órgãos mais afetados são pele, articulações, olhos e fígado²⁹.

As DII podem cursar com manifestações extraintestinais. Os órgãos mais afetados incluem pele, articulações, olhos, fígado e trato biliar. A frequência dessas manifestações na RCU varia de 20% a 40%. Nos estudos de Mendes e cols. (2016), 27,9% apresentaram manifestações extraintestinais^{25,33}.

As MEI das DII podem ser divididas em três classes distintas. A primeira costuma englobar manifestações reativas que geralmente se relacionam com a atividade de doença (artrite periférica, eritema nodoso, lesões aftosas orais) ou não (pioderma gangrenoso, uveíte, espondiloartropatias, colangite esclerosante primária). A segunda classe compreende manifestações às quais pacientes com DII estão mais predispostos, como uropatia obstrutiva, nefrolitíase e coledoclitíase. Por fim, a terceira pode englobar manifestações não relacionadas a essas duas primeiras categorias, casos da amiloidose, eventos tromboembólicos e osteopatia^{29,30,31}.

As MEI nas DII têm potencial para impactar negativamente a morbidade e até mesmo a mortalidade de uma porcentagem significativa de pacientes acometidos. Com exceção da artrite axial, pioderma gangrenoso e colangite esclerosante primária, que parecem ter curso independente da atividade intestinal, a maioria das MEI apresenta correlação entre episódios de atividade intestinal e exacerbação dos sintomas extraintestinais³⁰.

As manifestações articulares podem ser periféricas ou axiais e podem variar desde artralgia até artrite. As artropatias axiais mais frequentes são sacroileíte e espondilite anquilosante e costumam se manifestar com dor e rigidez na coluna lombar de início insidioso e persistente. A espondilite anquilosante geralmente progride para um Quadro de perda da mobilidade da coluna vertebral, com restrições de flexão, extensão da coluna lombar e expansão do tórax. Além disso, está associada a manifestações extra articulares como uveíte, insuficiência aórtica, fibrose pulmonar e nefropatia^{24,32}.

Conjuntivite, uveíte e episclerite são as MEI oculares mais comuns e ocorrem em cerca de 3% dos pacientes com DII, principalmente na RCU, enquanto esteatose, pericolangite, cirrose e hepatite crônica ou aguda, além de complicações

no trato biliar, como colangite esclerosante primária, são as MEI hepáticas mais comuns. Pode-se observar ainda o eritema nodoso e o pioderma gangrenoso em suas formas agressivas, sendo as MEI mais frequentes na pele²⁴.

Deve-se considerar ainda que os pacientes com DII apresentam maior risco para o desenvolvimento de câncer colorretal (CRC), podendo ser 2,4 vezes maior para pacientes com RCU. O risco de câncer do intestino delgado e alguns cânceres extraintestinais é também maior nos pacientes com DII em comparação com a população em geral. Alguns estudos de coorte conduzidos na Ásia, Europa e Estados Unidos demonstraram que os pacientes com DII que evoluíram com CRC foram os mais jovens, do sexo masculino e com colite extensa, tendo um pior prognóstico relacionado ao câncer³³⁻³⁷.

4.4 Carga da doença

A RCU é uma doença que impõe aos indivíduos acometidos por ela uma série de respostas emocionais e orgânicas que, dado ao seu caráter agudo, são inconvenientes, constrangedoras e capazes de impactar negativamente a qualidade de vida dos pacientes. Ansiedade e depressão, por exemplo, são achados relativamente comuns entre pacientes com RCU e podem acometer cerca de 19% e 21% dos pacientes, respectivamente, contribuindo para que 79,3% dos pacientes consideram essa doença como um grande empecilho para levar uma vida normal^{33,38}.

Estudos sugerem que, no Brasil, a ocorrência de depressão entre pacientes com RCU pode estar entre 37,7% e 61%, enquanto a ansiedade pode chegar a 56%^{39,40}. Esses dados são corroborados e estão consistentes com outro estudo que demonstrou que, entre pacientes brasileiros portadores de RCU, 45,7% possuíam ansiedade e 50%, depressão. O estudo também identificou que 43,6% dos pacientes percebiam sua doença como ameaça⁴¹.

Uma revisão sistemática realizada em 2018 avaliou a carga imposta pela RCU sobre a capacidade funcional e bem-estar dos pacientes. Os estudos incluídos avaliaram a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) pelo instrumento *36-Item Short-Form Health Survey (SF-36)*. Os resultados sugerem que a QVRS dos pacientes com doença ativa é significativamente afetada pela doença na maioria dos domínios do SF-36, como componente físico, dor corporal, percepção geral de saúde, vitalidade, função social, assim como nos escores gerais físicos e mentais (Tabela 1)⁴².

Tabela 1. Carga da retocolite ulcerativa para pacientes com doença ativa.

Estudo	N. RCU	N. Ref.	PCS	MCS	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH
Ansari 2008	45	Amostra controle (100)	4,1	6,1	6,1	-0,4	3,1	10,7	8,2	4,5	-0,4	10,2
Bernklev 2005	348	PG Noruega (2.323)	2,2	1,9	0,2	2,4	2,2	5,1	2	1,5	2,8	0,9
Hjortswang 2003	68	PG Suécia (8.930)	2,3	6,9	-0,8	3,5	3,9	8,4	5,6	6,9	5,1	4,6
Muir 2001	20	PG EUA (1.982)	12,7	8,6	10,6	12,7	9,3	14,4	13,9	13,1	7,3	7,8
Therkelsen 2006	50	PG Noruega(2.323)	5,8	8,7	1,1	7,3	7,5	11,4	10,3	8,9	5,6	7,2
Diferença de médias			5,4	6,4	3,4	5,1	5,2	10,0	8,0	7,0	4,0	6,1
Diferença de médias ponderadas: amostra RCU*			3,1	3,8	1,0	3,1	3,3	6,9	4,2	3,6	3,2	3,0
Diferenças de médias ponderadas: amostra total**			4,1	6,5	1,1	5,0	2,8	9,0	6,7	7,0	4,9	4,8
Porcentagem de estudos cuja diferença foi > MID			60	80	40	80	100	100	80	80	60	80

BP: dor corporal, do inglês *body pain*; GH: saúde geral, do inglês *general health*; PG: população geral; MCS: escore geral mental, do inglês *mental component summary*; MH: saúde mental, do inglês *mental health*; MID: diferença minimamente importante, do inglês *minimally important difference*; PCS: escore geral físico, do inglês *physical component summary*; PF: funcionamento físico, do inglês *physical functioning*; RE: papel emocional, do inglês *role emotional*; RP: papel físico, do inglês *role physical*; SF: função social, do inglês *social functioning*; NRCU: Número de indivíduos com retocolite ulcerativa; N. Ref: Número de indivíduos na população de referência; EUA: Estados Unidos da América; VT: vitalidade.

*As diferenças médias foram ponderadas pelo tamanho da amostra de RCU

**As diferenças médias foram ponderadas pela combinação do tamanho das amostras de RCU e referências

Nota: Valores em negrito excederam a MID

Fonte: Adaptado de Yarlas et al., 2018⁴²

No Brasil, a QVRS de 103 portadores de DII foi avaliada em 2016, sendo observado pelos autores um comprometimento da QVRS em todos os domínios do SF-36, sendo os mais afetados os componentes físico, emocional e vitalidade, como mostra a Tabela 2. É possível observar também que não houve diferenças estatisticamente significativas entre a QVRS dos pacientes com RCU e DC, demonstrando que as duas doenças possuem impacto semelhante⁴³.

Tabela 2. Escores de domínios de SF-36 em 103 pacientes com DII.

Domínio	DC	RCU	p-valor
Capacidade funcional (média ± DP)	64,8 ± 26,3	72,7 ± 25,5	0,13
Aspecto físico (média ± DP)	42,1 ± 41,6	52,8 ± 44,2	0,21
Dor (média ± DP)	55,2 ± 28,9	50,5 ± 25,4	0,40
Estado geral de saúde (média ± DP)	56,7 ± 21,0	53,4 ± 22,6	0,45
Vitalidade (média ± DP)	49,9 ± 21,9	54,3 ± 22,7	0,32
Aspectos sociais (média ± DP)	64,6 ± 27,1	62,5 ± 28,1	0,71
Aspectos emocionais (média ± DP)	47,2 ± 28,8	52,6 ± 44,2	0,59
Saúde mental (média ± DP)	55,1 ± 23,4	55,7 ± 21,9	0,89

DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa; DII: doença inflamatória intestinal; DP: desvio padrão

Fonte: Souza et al. (2011)⁴³

Cabe ressaltar que fatores como resposta ao tratamento e remissão da doença estão associados a uma menor incapacidade e melhoria da qualidade de vida dos pacientes. Outros fatores como doença ativa, recaída, gravidade da doença ou uso de corticoides também têm sido associados a baixa qualidade de vida⁴³.

Diante das evidências que sugerem o enorme impacto da RCU sobre a QVRS, é razoável imaginar quão grande deve ser o ônus econômico desta doença, além do ônus social já documentado na literatura científica^{33,38,40-43}.

A RCU tem, portanto, potencial para onerar consideravelmente os sistemas de saúde, tendo em vista os custos diretos, relativos ao consumo de recursos humanos e materiais. Não obstante, a perda de produtividade dos pacientes acometidos pela doença é um custo indireto que precisa ser levado em consideração. Estudos sugerem que as formas moderada e grave da doença estão associadas à elevação dos custos hospitalares, sobretudo por causa da necessidade de internação⁴⁴.

Evidências sugerem que a falha do tratamento medicamentoso e a gravidade da doença, associadas à necessidade de colectomia, são as principais razões para hospitalização de pacientes com RCU, sendo a forma grave da doença o fator preditor mais importante para a colectomia. No geral, 12% provavelmente necessitarão de colectomia, e essa taxa pode ser maior em pacientes com um ou mais episódios de hospitalização, podendo chegar a 39,8% em comparação com aqueles que não necessitaram ser hospitalizados (3,4%). Entre os pacientes que apresentam falha do tratamento, a recidiva da doença pode resultar em aumento de duas a três vezes nos custos diretos para pacientes não hospitalizados e aumento de 20 vezes nos custos para aqueles hospitalizados^{45,46}.

Em países ocidentais, 41% a 55% dos custos diretos médicos se devem a hospitalizações⁴⁷. Nos Estados Unidos, a DII foi responsável por mais de 100 mil hospitalizações em 2009. Isso representa aumento de 37% em relação aos números de 2000. Essas hospitalizações resultaram em 569.918 dias hospitalares totais, com custo médio de US\$ 32.965 e custos agregados de mais de US\$ 1 bilhão⁴⁸.

Pacientes com RCU podem necessitar de mais de uma internação no mesmo ano. Em estudo com 191 pacientes com RCU realizado em 2010, 36,1% foram hospitalizados pelo menos uma vez e a taxa de hospitalização relacionada à RCU foi de 29 por 100 pacientes-ano (IC de 95%: 24 a 35 por 100 pacientes-ano)⁴⁹. As taxas de reinternação podem variar entre 23,7%, 55,8% e 74,6% após 1, 5 e 10 anos de seguimento, respectivamente. Mais recentemente, em 2018, um novo estudo endossou esses achados, mostrando que quase 50% dos pacientes requerem hospitalização relacionada à RCU, e o risco de reinternação em cinco anos é de 50%^{50,51}.

No Brasil, um amplo estudo envolvendo 149.848.836 beneficiários do INSS foi realizado em 2017 e considerou o período de 2010 a 2014 para avaliar a incapacidade gerada pela DII. Os resultados demonstraram que 0,01% dos contribuintes necessitaram de licenças médicas por conta de uma DII e 0,048% de novos benefícios foram requeridos. O estudo demonstrou ainda que enquanto a incapacidade permanente ocorre mais frequentemente em pacientes com DC, um maior número de pacientes com RCU requer licenças temporárias. O número de licenças devido à incapacidade da DII foi maior no Brasil do que nos países desenvolvidos. Nos cinco anos de análise, o valor total de benefícios pagos aos pacientes com DII foi estimado em US\$ 98.098.212, o que equivale a 1% dos gastos totais com todos os benefícios do INSS

no mesmo período. Isso revela a alta carga imposta pela doença sobre pacientes brasileiros e, ainda de acordo com os autores, pode refletir o acesso limitado a um tratamento adequado, o que aumenta a morbidade dos pacientes afetados⁵².

4.5 Protocolos de tratamento recomendados

4.5.1 Tratamento convencional

Uma das pedras angulares do manejo da retocolite refratária é a minimização da exposição crônica a esteroides. A escolha do tratamento alternativo deve ser um equilíbrio entre a potência do fármaco, o perfil de eventos adversos, a escolha do paciente, a idade, o sexo, a medicação atual, a resposta anterior à terapêutica e a presença de sintomas extraintestinais⁵³. Portanto, os principais objetivos do manejo da RCU são remissão clínica da doença ativa, manutenção da remissão sem corticosteroides, prevenção de complicações, diminuição de hospitalização e cirurgia e melhora da qualidade de vida⁵².

O tratamento convencional para RCU moderada a grave inclui aminossalicilatos orais ou tópicos, imunomoduladores e corticosteroides⁵⁴. Os aminossalicilatos são representados pela sulfassalazina e ácido 5 aminossalicílico (5-ASA ou mesalazina). Os imunossuppressores incluem as tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP)), metotrexato e ciclosporina. Em relação aos corticosteroides, as opções incluem prednisona e hidrocortisona^{2,21,55}.

O tratamento de primeira linha para pacientes com casos leves e moderados de RCU ativa consiste basicamente na introdução de sulfassalazina oral (4-6 g/dia) ou 5-ASA até 4,8 g/dia. Para pacientes moderados que não respondem a esse tratamento, recomenda-se o uso de corticoides orais, como prednisona, administrada em doses de 40 a 60 mg/dia, que deve ser continuada até que os sintomas estejam completamente controlados (geralmente 10 a 14 dias). A dose é então gradualmente reduzida (descalonamento) em 5 mg por semana^{2,21,55}.

A dependência de corticoides deve ser considerada nos casos em que os pacientes que respondem ao tratamento com corticoide na fase aguda passam a apresentar sinais de recidivas durante a retirada do corticoide. Para manter a doença em remissão ou em baixa atividade, esses pacientes demandarão doses variáveis de corticoide, o que pode resultar em complicações diante da necessidade de uso prolongado. Nesse grupo de pacientes, as terapias convencionais disponíveis são os imunossuppressores (AZA; 6-MP), que podem auxiliar na retirada gradual do corticoide^{2,21,55}.

Inexoravelmente, a internação hospitalar por períodos mínimos de três a cinco dias será necessária para os pacientes com RCU moderada que não respondem satisfatoriamente aos corticosteroides orais (corticoide-resistentes) para que possam receber corticosteroides intravenosos, como a metilprednisolona sódica, 40 mg por dia. O mesmo deve ser feito para pacientes que já se apresentam inicialmente com RCU grave. Pacientes hospitalizados que não respondem a corticosteroides intravenosos após cinco a sete dias são candidatos à terapia de resgate com ciclosporina intravenosa. Os pacientes com resposta positiva a ciclosporina são tratados com terapia de manutenção com azatioprina^{1,21,55}.

4.5.2 Tratamento com imunobiológicos

A introdução dos imunobiológicos no algoritmo de tratamento da doença eleva os custos. Como já documentado na literatura, a incorporação destes medicamentos resultou em aumento no custo médio bruto por paciente e no custo diário bruto da medicação no período pós-anti-TNF, em grande parte devido ao custo dos anti-TNF⁵⁶.

Por outro lado, no Canadá, esses medicamentos ajudaram a diminuir substancialmente o custo com corticosteroides por paciente no período pós-anti-TNF, uma vez que reduziram a quantidade de prescrição e uso de corticosteroides por paciente com RCU naquele país. O custo médio dos serviços de saúde relacionados ao trato gastrointestinal por paciente também diminuiu com o uso de anti-TNF, sobretudo no que se refere ao número de colectomias, reduzidas em até 24%, levando a um decréscimo de 75% no custo médio diário com esses pacientes. Além das colectomias, o custo médio diário de todas as outras hospitalizações gastrointestinais e visitas ao pronto-socorro também diminuiu⁵⁶.

A indicação desses medicamentos para tratar pacientes com DII encontra base científica. Os imunobiológicos agem controlando de forma muito mais efetiva a resposta inflamatória e diminuindo as taxas de recorrência da doença. Com isso, reduz-se a necessidade de hospitalização e até mesmo o número de indicações de colectomia⁵⁷.

Para o tratamento de pacientes com DII, o uso desses medicamentos é recomendado por algumas diretrizes internacionais, como *European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)*, *British Society of Gastroenterology (BSG)* e *American College of Gastroenterology (ACG)*, e brasileiras, em especial do Grupo de Estudo de Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil (GEDIIB)^{58,59,60}.

No Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de RCU de 2020⁶¹ recomendou que, para pacientes com RCU moderada a grave com falha ao imunossupressor, caracterizada por corticodependência, apesar de dose adequada de azatioprina por um tempo mínimo de 12 semanas, deve ser considerado o uso de terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infliximabe) ou anti-integrina. Na oportunidade, seguindo as orientações da Portaria nº 49, de 22 de outubro de 2019, que se baseou no Relatório nº 480, responsável pela avaliação de adalimumabe (AD), golimumabe (GOL), infliximabe (IFX) e vedolizumabe (VDZ) para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, recomendou-se a incorporação apenas do infliximabe e do vedolizumabe, com rejeição do adalimumabe e do golimumabe.

A decisão da Conitec (Relatório 480) de não recomendar a incorporação do golimumabe e do adalimumabe levou em consideração o fato de que as evidências disponíveis sobre eficácia e segurança comparativa entre biológicos para RCU moderada a grave são oriundas de meta-análises indiretas que mostraram que, em pacientes que não fizeram uso prévio de biológicos, tanto o golimumabe quanto o adalimumabe não foram superiores ao infliximabe e ao vedolizumabe para induzir a remissão clínica e a cicatrização da mucosa, sugerindo que o infliximabe apresenta um desempenho melhor do que o adalimumabe e o golimumabe.

Quanto aos aspectos econômicos, a Conitec considerou que o infliximabe quando comparado com golimumabe mostrou uma RCEI de R\$ 44.936,40/QALY adicional, enquanto o vedolizumabe quando comparado ao infliximabe resultou em uma RCEI de R\$ 76.227,79/QALY. Considerou ainda que, em comparação com o adalimumabe (tratamento com menor custo e menor efetividade), o golimumabe apresentou uma relação de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 27.849,62/QALY, enquanto para o infliximabe, a RCEI foi de R\$ 39.358,70/QALY, e para o vedolizumabe, de R\$ 58.624,33/QALY.

Por fim, considerou que o impacto orçamentário com a inserção dos quatro biológicos para RCU moderada a grave após falha da terapia convencional em cinco anos seria de cerca de R\$ 393,5 milhões. Caso fosse incorporado apenas o golimumabe, o infliximabe e o 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.

Atualmente, existem disponíveis no SUS, os seguintes medicamentosos para o tratamento de pacientes com RCU modera a grave (Quadro 1).

Quadro 1. Tratamentos disponíveis no SUS, incluindo medicamentos e procedimentos

Medicamentos disponíveis no SUS	Código SIGTAP	Código ATC RENAME
azatioprina	06.04.53.001-3	
ciclosporina	06.03.02.005-4	
infliximabe	06.04.38.004-6	
vedolizumabe	06.04.32.016-7	
	06.04.01.001-0	
mesalazina comprimidos	06.04.01.002-8	
	06.04.01.003-6	
	06.04.01.004-4	
Mesalazina supositório	06.04.01.005-2	
	06.04.01.006-0	
prednisona		H02AB07 (básico e especializado)
sulfassalazina		A07EC01 (especializado)

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) e Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020. Nota: ATC= Anatômica Terapêutica Química.

Não havendo sucesso no tratamento com imunossuppressores e biológicos, a alternativa de tratamento disponível no SUS é a cirurgia de ressecção completa do intestino grosso (colectomia total), cujo código no SIGTAP é 04.07.02.007-1, havendo a possibilidade de reconstrução do trânsito intestinal com uma bolsa ileal ou permanecer definitivamente com a colostomia. Estima-se que o risco cumulativo de 5 e 10 anos de colectomia é de 10% a 15%. Em 20 anos após o diagnóstico, estima-se que aproximadamente 20% dos pacientes com RCU demandarão cirurgias. No entanto, uma redução nas cirurgias de emergência tem sido observada desde a incorporação dos biológicos nos regimes de tratamento^{50,62,63}.

Novas alternativas de tratamento têm potencial de ajudar a evitar ou postergar medidas mais invasivas, como a colectomia^{50,62}. Portanto, a inclusão do golimumabe no regime de tratamento de pacientes com RCU moderada a grave com falha aos convencionais pode representar mais uma alternativa de tratamento nesse cenário de pacientes com recidivas, intrínseco da RCU moderada a grave, restando ainda mais duas opções terapêuticas em caso de falha, além daquelas opções já disponíveis no arsenal terapêutico do SUS.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O golimumabe, é um anti-TNF, cuja apresentação avaliada nesse Relatório e oferecida pela Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, é para administração por via subcutânea, que já se encontra disponível no SUS, na mesma apresentação, para pacientes adultos com artrite psoriásica. Porém, segundo Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), o fármaco é utilizado no tratamento de doenças reumatológicas de importância clínica, como artrite reumatoide, espondiloartrites (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) e artrite psoriásica⁶⁴⁻⁶⁶.

O medicamento é um anticorpo monoclonal humano anti-TNF administrado por via subcutânea, permitindo a autoadministração, inclusive fora do ambiente hospitalar, contribuindo para a desospitalização e deixando esse paciente mais flexível à administração. O golimumabe forma complexos de alta afinidade e estabilidade com formas bioativas solúveis e transmembranas do fator de necrose tumoral humano (TNF), impedindo a ligação do TNF com seus receptores^{67,68}.

Golimumabe é indicado em pacientes adultos com RCU ativa de moderada a grave que sejam intolerantes ou tenham tido resposta inadequada às terapias convencionais, incluindo aminossalicilatos orais, corticosteroides orais, azatioprina ou 6-mercaptopurina⁶⁸ (Quadro 2).

O esquema posológico do golimumabe deve considerar o peso do paciente. Sendo assim, para pacientes com peso corporal maior ou igual a 80 kg, 200 mg de golimumabe são administrados na forma de injeção subcutânea na semana 0, seguidos de 100 mg na semana 2 e então 100 mg a cada quatro semanas. Para pacientes com peso corporal menor que 80 kg, 200 mg de golimumabe são administrados na forma de uma injeção subcutânea na semana 0, seguidos de 100 mg na semana 2. Pacientes que tiveram resposta adequada devem receber 50 mg na semana 6 e depois a cada quatro semanas. Pacientes que tiveram resposta inadequada podem se beneficiar continuando com 100 mg na semana 6 e a cada quatro semanas⁶⁸.

Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida dentro de 12 a 14 semanas de tratamento (depois de quatro doses). A continuação da terapêutica deve ser reconsiderada nos pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico durante esse período. Durante o tratamento de manutenção, o uso de corticosteroides pode ser diminuído de acordo com os guias de práticas clínicas⁶⁸.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Golimumabe
Nome comercial	BIO-MANGUINHOS GOLIMUMABE®
Apresentação	Solução injetável de 50 mg/0,5 ml de golimumabe, em embalagem com uma caneta aplicadora para administração por via subcutânea apenas.
Detentor do registro	Fundação Oswaldo Cruz
Fabricante	Bio-Manguinhos
Indicação aprovada na Anvisa	Artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante, espondiloartrite axial não radiográfica, colite ulcerativa ativa de moderada a grave em pacientes intolerantes ou que tenham tido resposta inadequada às terapias convencionais, incluindo aminossalicilatos orais, corticosteroides orais, azatioprina ou 6-mercaptopurina. Visa induzir e manter a resposta clínica, melhorar a aparência endoscópica da mucosa durante a indução, induzir a remissão clínica e alcançar e manter a remissão clínica em pacientes que respondem à terapia de indução
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais no SUS
Posologia e forma de administração	Para pacientes com peso corporal maior ou igual a 80 kg, 200 mg de BIO-MANGUINHOS 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 quatro semanas. Para pacientes com peso corporal menor que 80 kg, 200 mg de BIO-MANGUINHOS GOLIMUMABE são administrados na forma de uma injeção subcutânea na Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2. Pacientes que tiveram resposta adequada devem receber 50 mg na Semana 6 e a cada quatro semanas. Pacientes que tiveram resposta inadequada podem se beneficiar continuando com 100 mg na Semana 6 e a cada quatro semanas
Patente	Golimumabe (EP1309691B1: <i>Anti-TNF antibodies, compositions, methods and uses</i> . Validade estimada para 2021). ²

Fonte: Bula do medicamento⁶⁸.

Contraindicações: Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. BIO-MANGUINHOS GOLIMUMABE não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa e clinicamente importante. Recomenda-se cautela ao considerar o uso de BIO-MANGUINHOS GOLIMUMABE em pacientes com infecção crônica ou histórico de infecção recorrente. Os pacientes devem ser aconselhados a evitar a exposição a fatores de risco potenciais para infecção, quando apropriado⁶⁸.

Cuidados e precauções: Durante o tratamento de manutenção, o uso de corticosteroides pode ser diminuído de acordo com os guias de práticas clínicas. Os dados disponíveis sugerem que a resposta clínica é geralmente atingida dentro de 12 a 14 semanas de tratamento (depois de quatro doses). A continuação da terapêutica deve ser reconsiderada nos pacientes que não apresentarem evidências de benefício terapêutico durante esse período. A segurança e a eficácia de BIO-MANGUINHOS GOLIMUMABE não foram estabelecidas em pacientes pediátricos com menos de 18 anos, portanto, não há recomendação de uso^{67,68}.

² Relatório de Recomendação Conitec n. 480 de outubro de 2019.

Conduta em caso de esquecimento de dose: Se o paciente não aplicar a dose de BIO-MANGUINHOS GOLIMUMABE na data planejada, a dose omitida deve ser aplicada assim que possível. Os pacientes devem ser orientados a não aplicar dose dobrada para compensar a dose omitida⁶⁸.

Após aplicar a dose omitida, a próxima dose deve ser administrada com base na orientação a seguir⁶⁸:

- Se a dose omitida tiver menos de duas semanas de atraso, o paciente deve aplicar a dose omitida e realizar a próxima dose mantendo a programação de data original.

- Se a dose omitida tiver mais de duas semanas de atraso, o paciente deve aplicar a dose omitida e realizar a próxima dose em uma nova programação mensal, a partir da data desta última aplicação.

Houve relatos de infecções bacterianas (incluindo septicemia e pneumonia), micobacterianas (tuberculose), fúngicas invasivas e oportunistas, incluindo mortes, em pacientes recebendo agentes bloqueadores de TNF, incluindo BIO-MANGUINHOS GOLIMUMABE. Os pacientes frequentemente apresentaram doença disseminada ao invés de doença localizada. Algumas dessas infecções graves ocorreram em pacientes recebendo terapia imunossupressora concomitante, o que, além da doença subjacente, podia predispor-los às infecções^{67,68}.

No caso de pacientes que residiam ou viajaram para regiões em que infecções fúngicas invasivas, como histoplasmose, coccidioidomicose ou blastomicose, são endêmicas, os benefícios e riscos do tratamento com BIO-MANGUINHOS GOLIMUMABE devem ser cuidadosamente considerados antes de iniciar ou continuar a terapia. Nos pacientes de risco tratados com BIO-MANGUINHOS GOLIMUMABE, deve-se suspeitar de infecção fúngica invasiva caso desenvolvam doença sistêmica grave. Os testes de antígeno e anticorpo podem ser negativos em alguns pacientes com infecção ativa. Deve ser considerada terapia antifúngica empírica apropriada enquanto o diagnóstico minucioso é realizado. A decisão para a terapia antifúngica empírica deve ser feita, se possível, em consulta com um médico com experiência em diagnóstico e tratamento de infecções fúngicas invasivas e devem ser considerados tanto o risco de infecção fúngica severa quanto os riscos da terapia antifúngica^{67,68}.

Eventos adversos: As reações adversas observadas com BIO-MANGUINHOS GOLIMUMABE são: infecções (principalmente do trato respiratório), neoplasias benignas e malignas (linfoma e leucemia), alterações de exames laboratoriais (aumento na alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, neutropenia, anemia, trombocitopenia e pancitopenia), autoanticorpos positivos e reações alérgicas não graves, tonturas, parestesias e distúrbios desmielinizantes central e periférico, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão e vasculite, doença intersticial pulmonar, constipação, erupções cutâneas, alopecia, psoríase e vasculite cutânea, síndrome semelhante ao lúpus, pirexia e reação no local da aplicação (eritema, urticária, endurecimento, dor, hematoma, prurido e irritação)⁶⁸.

5.1 Preço da Tecnologia

O preço do golimumabe foi estimado em R\$ 1.123,73 a unidade da seringa contendo 50 mg. Este valor foi informado pelo DAF/SCTIE/MS e é relativo ao ano de 2021.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de identificar as evidências disponíveis que permitissem avaliar a eficácia e a segurança do golimumabe no tratamento de adultos com RCU ativa moderada a grave que tiveram resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia prévia com medicamentos convencionais. Os comparadores escolhidos foram as terapias biológicas atualmente disponíveis no SUS – vedolizumabe e infliximabe – para essa mesma indicação.

Com base na pergunta PICO, que questionou se o golimumabe é eficaz e seguro em comparação com infliximabe, vedolizumabe ou placebo no tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave e tratados previamente com medicamentos convencionais, buscas eletrônicas foram realizadas em 28 de julho de 2021 com o objetivo de recuperar informações acerca dos desfechos clínicos de interesse – segurança e eficácia do medicamento – nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MedLine via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE.

Ao todo, onze estudos foram incluídos na revisão, sendo quatro ECR, duas revisões sistemáticas com meta-análises e cinco meta-análises em rede.

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

As referências citadas a seguir estão descritas entre as referências bibliográficas do Parecer Técnico-Científico, no Anexo 1.

Qualidade de vida

No final da fase de indução, desde a semana 0 até a semana 6, a diminuição mediana em a pontuação do IBDQ foi de 11,0. Pacientes em tratamento com golimumabe (55,0%; 11/20 pacientes) tiveram incremento de mais de 20 pontos no IBDQ entre a semana 0 da indução e o final da semana 0 de manutenção em comparação com placebo (22,2%; 6/27) e foi mantido até a semana 54. A pontuação do *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ) da semana 0 da manutenção foi menor no grupo golimumabe 100 mg do que no grupo placebo, sugerindo uma melhoria contínua do IBDQ obtida durante a indução (Hibi, 2017)³⁰.

LeBlanc (2015)⁵⁴ sugere que pacientes que receberam golimumabe podem apresentar, na semana 6, mudança no IBDQ médio significativamente maior do que os pacientes que receberam placebo.

Na semana 6, a mudança média no IBDQ desde a linha de base no grupo tratado com golimumabe 200/100 mg foi de 27 (\pm 33,72) e 26,9 (\pm 34,28) no grupo tratado com 400/200 mg contra 14,8 (\pm 31,24) no grupo placebo ($p < 0,0001$) (Sandborn, 2014)⁵⁶.

Remissão clínica na indução e na manutenção

No estudo PURSUIT-J, que incluiu apenas pacientes japoneses, 50% daqueles tratados com golimumabe alcançaram remissão clínica tanto na semana 30 quanto na 54, contra apenas 6,5% no grupo tratado com placebo. Da mesma forma, 59,4% no grupo golimumabe apresentaram cicatrização de mucosas contra 16,1% no grupo placebo (hibi, 2017)³⁰.

Hibi (2021)³¹, reportou resultados de uma meta-análise de comparação indireta, sugerindo que que as chances de remissão clínica são significativamente maiores com infliximabe (OR: 2,35; IC de 95%: 1,31 a 4,08) e com vedolizumabe (OR: 2,32; IC de 95%: 1,05 a 5,16), e que, em comparação com placebo, a chance de cicatrização da mucosa foi significativamente maior com adalimumabe e infliximabe, com OR: 1,86 (IC de 95%: 1,02 a 3,40) e 2,24 (IC de 95%: 1,26 a 3,97), respectivamente. A chance de resposta clínica sustentada reportada para golimumabe foi OR: 5,13 (IC de 95%: 1,54 a 22,16) e com vedolizumabe OR: 3,84 (IC de 95%: 1,48 a 10,69).

Os regimes de tratamento com golimumabe utilizando 200/100 mg e 400/200 mg na fase de indução e 100 mg ou 50 mg na fase de manutenção não foram superiores ao tratamento com vedolizumabe para remissão clínica. Na fase de indução, golimumabe 200/100 mg foi associado a um OR de 0,95 (IC de 95%: 0,61 a 1,48) enquanto na fase de manutenção OR para golimumabe 100 mg e 50 mg foi, respectivamente, de 0,65 (IC de 95%: 0,37 a 1,15) e 0,57 (IC de 95%: 0,31 a 1,02) (Jairath, 2021)⁵¹.

Na semana 6, durante a fase de indução, o golimumabe foi superior ao placebo, tanto no grupo tratado com doses de 200/100 mg (17,8%) quanto entre aqueles tratados com doses de 400/200 mg (17,95%). No grupo tratado com placebo, a proporção de remissão foi de 6,4% ($p < 0,0001$ em ambas as comparações) (Sandborn, 2014)⁵⁷.

Durante a fase de manutenção, tanto na semana 30 quanto na 54, a taxa de remissão clínica foi significativamente maior para golimumabe 100 mg (27,8%) em comparação com placebo (15,6%; $p = 0,004$). No grupo golimumabe 50 mg (23,2%), a proporção também foi maior em comparação ao placebo, mas sem diferença estatisticamente significativa (Sandborn, 2014)⁵⁶.

Golimumabe foi superior ao placebo na remissão clínica e na cicatrização da mucosa. Os resultados de remissão e cicatrização da mucosa de golimumabe versus vedolizumabe e versus infliximabe foram, respectivamente, OR: 0,91 (IC de 95%: 0,44 a 1,86) e OR: 0,69 (IC de 95%: 0,35 a 1,36). Na comparação com placebo, o valor obtido foi OR: 2,79 (IC de

95%: 1,64 a 2,41). O golimumabe ficou na segunda posição do ranking SUCRA de indução da remissão clínica (0,68) e o infliximabe foi o primeiro (0,95) (Singh, 2020)⁵⁸.

Resposta clínica na indução e na manutenção

O estudo PERSUIT-J³⁰, que avaliou a eficácia do golimumabe SC 100 mg na população japonesa de pacientes adultos com RCU de moderada a grave, nunca tratados previamente, comparando com placebo, reportou que, entre os pacientes que responderam ao tratamento na fase de indução, 56,3% daqueles tratados com golimumabe mantiveram resposta clínica até a semana 54, contra 19,4% no grupo placebo (Hibi, 2017)³⁰.

Hibi (2021)³¹ reportou resultados de uma meta-análise de comparação indireta que comparou adalimumabe com vedolizumabe, infliximabe, golimumabe e placebo, que estimou OR para resposta clínica associado ao infliximabe de 2,12 (IC de 95%: 1,26 a 3,54) e para o vedolizumabe OR: 2,10 (IC de 95%: 1,04 a 4,42). Comparado ao placebo, não houve diferença em termos de manutenção da resposta clínica no grupo tratado com adalimumabe. Em contraste, pacientes tratados com golimumabe e vedolizumabe apresentaram maior chance de resposta clínica sustentada. Para golimumabe o OR foi de 5,13 (IC de 95%: 1,54 a 22,16) e para vedolizumabe, OR de 3,84 (IC de 95%: 1,48 a 10,69).

Na fase de indução, foi observada resposta clínica em maior proporção entre os pacientes tratados com golimumabe 200/100 mg ou 400/200 mg (51%, e 54,9%, respectivamente) em comparação a 30,3% dos pacientes tratados com placebo, $p < 0,0001$ para ambas as comparações (Sandborn, 2014)⁵⁷.

Durante a manutenção, entre os pacientes que responderam ao tratamento com golimumabe na fase de indução, a proporção de pacientes que mantiveram resposta clínica até a semana 54 foi significativamente maior no grupo tratado com golimumabe 100 mg ou 50 mg (49,7% e 47%, respectivamente) comparado ao grupo placebo (31,2%; $p < 0,001$ e $p = 0,01$, respectivamente) (Sandborn, 2014)⁵⁷.

O golimumabe demonstrou superioridade em relação ao placebo na cicatrização da mucosa avaliada na semana 6. No grupo placebo, a proporção de pacientes que apresentaram cicatrização da mucosa foi de 28,7%, contra 42,3% observados entre os pacientes tratados com golimumabe 200/100 mg, e 45,1% entre aqueles tratados com golimumabe 400/200 mg (Sandborn, 2014)⁵⁷.

Na fase de manutenção, golimumabe também foi superior ao placebo nas semanas 30 e 54, significativamente maior para pacientes tratados com golimumabe 100 mg (42,4%) vs. placebo (26,6%; $p = 0,002$). A taxa de cicatrização da mucosa para pacientes com golimumabe 50 mg foi de 41,7%, com diferença estatisticamente significativa versus placebo (Sandborn, 2014)⁵⁶.

Na fase de indução, embora superior ao placebo, golimumabe foi inferior ao infliximabe (OR: 1,67; IC de 95%: 1,04 a 2,07) (Trigo-Vicente, 2018)⁵⁹.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos graves na indução e na manutenção

O estudo PURSUIT-J³⁰ reportou maior incidência de eventos adversos na manutenção relacionados aos tratamentos no grupo tratado com golimumabe 100 mg SC (96,9%) comparado ao placebo (71%). Nenhuma morte foi reportada. Eventos adversos graves foram observados em 3,1% dos pacientes tratados com golimumabe e 12,9% no grupo placebo (Hibi, 2017)³⁰.

Na fase de indução, não foram observadas diferenças na proporção de pacientes com eventos adversos graves (EADs) entre todos os grupos analisados. No grupo golimumabe 200/100 mg, a proporção foi de 37,5%; no grupo 400/200 mg, 38,9% e no grupo placebo, 38,2%. Dor de cabeça e nasofaringite foram os eventos mais comumente observados. A incidência de EADs graves foi de 3% no grupo golimumabe contra 6,1% no grupo placebo. Poucos pacientes descontinuaram o estudo devido a EADs, incluindo quatro (0,5%) tratados com golimumabe e três (0,9%) pacientes tratados com placebo (Sandborn, 2014)⁵⁷.

O perfil de segurança do golimumabe comparado ao placebo foi avaliado no estudo de fase de manutenção PURSUIT-M, que reportou que 66% dos pacientes que receberam placebo, 72,7% que receberam golimumabe 50 mg e 73,4% que receberam golimumabe 100 mg reportaram um ou mais EADs relacionados ao tratamento. Eventos adversos graves foram observados em 7,7% dos pacientes tratados com placebo e 39% dos pacientes tratados com golimumabe 100/50 mg (Sandborn, 2014)⁵⁶.

No seguimento de longo prazo, por mais três anos, 37,2% dos pacientes do grupo golimumabe descontinuaram o tratamento versus 83,3% no grupo placebo. Maior taxa de descontinuação foi observada no grupo tratado com 100 mg de golimumabe (38,8%). A principal causa de descontinuação do tratamento no grupo golimumabe foram os EADs (10,9%) e o efeito terapêutico insatisfatório (7,4%) (Reinisch, 2018)⁵⁵.

Golimumabe 50 mg e vedolizumabe não apresentaram diferenças estatisticamente significativas no perfil de EADs. Golimumabe 100 mg foi associado a taxa de EADs, taxa de infecção geral e taxa de descontinuação causada por EADs superior ao vedolizumabe 300 mg a cada oito semanas (OR: 1,99 [IC de 95%: 1,10 a 3,59]); (OR: 1,83 [IC de 95%: 1,06 a 3,17] e (OR: 3,58 [IC de 95%: 1,28 a 10,52]), respectivamente (Jairath, 2021)⁵¹.

Na comparação entre golimumabe 100 mg vs. infliximabe 3,5 mg, obteve-se um OR de 4,12 (IC de 95%: 0,74 a 38,17) e, em relação ao vedolizumabe, OR: 1,27 (IC de 95%: 0,41 a 3,97). Na comparação do golimumabe 100 mg e 50 mg com infliximabe 5 mg, o OR associado ao risco de desenvolvimento de EADs graves foi de 2,28 (IC de 95%: 0,97 a 5,56) e de 1,34 (IC de 95%: 0,51 a 3,52), respectivamente. Em relação ao tratamento do golimumabe 50 mg, quando comparado

ao infliximabe, o OR foi de 2,40 (IC de 95%: 0,40 a 22,77). Quando comparado ao vedolizumabe, o OR de golimumabe 50 mg para EADs graves foi de 0,74 (IC de 95%: 0,22 a 2,45) (Trigo Vicente,2018)⁵⁹.

Eventos adversos graves como Infecções incluindo formas graves e tuberculose

Na fase de indução, infecções graves foram reportadas em 0,5% dos pacientes do grupo tratado com golimumabe vs. 1,8% no grupo tratado com placebo. A única infecção grave relatada por mais de um paciente foi pneumonia (um paciente com golimumabe 200/100 mg e um paciente com placebo). Nenhum paciente desenvolveu tuberculose ativa (Sandborn, 2014)⁵⁷.

Na fase de manutenção, infecções graves foram observadas em 1,9% dos pacientes tratados com placebo e 3,2% nos dois grupos tratados com golimumabe 100/50 mg (Sandborn, 2014)⁵⁶.

Durante a fase de extensão, as taxas de infecção foram maiores nos grupos tratados com golimumabe, tendo infecções graves maior prevalência entre os pacientes tratados com golimumabe 100 mg, com 2,65% (IC de 95%: 1,86 a 3,67). A menor taxa foi observada no grupo tratado com golimumabe 50 mg: 1,24% (IC de 95%: 0,26 a 3,62) (Reinisch, 2018)⁵⁵.

O risco de infecção em pacientes que receberam golimumabe na dose de 50 mg foi de 1,83 (IC de 95%: 0,53 a 7,09) quando comparado ao infliximabe 3,5 mg e de 1,55 (IC de 95%: 0,80 a 2,95) quando comparado ao infliximabe 5 mg (Shah, 2017)⁴⁷.

Casos de tuberculose foram reportados no estudo PURSUIT-M até a semana 54, envolvendo quatro pacientes, sendo três casos na forma ativa. Todos esses pacientes receberam corticoides antes da entrada na indução e estavam no grupo de pacientes que recebeu golimumabe (Sandborn, 2014)⁵⁷.

6.4 Qualidade geral das evidências (GRADE)

A qualidade geral das evidências foi considerada de moderada a alta. Foram incluídos na avaliação pelo GRADE todos os ensaios clínicos incluídos na revisão. Os desfechos avaliados foram: qualidade de vida (moderada); remissão clínica na indução (alta); resposta clínica na indução (alta); evento adversos grave na indução (alta); eventos adversos na manutenção (moderada); resposta clínica na manutenção (moderada) e eventos adversos graves na manutenção (moderada). Os desfechos avaliados a partir de ensaios clínicos com fase aberta e não randomizada foram rebaixados devido ao risco de viés inerente ao próprio delineamento, e por isso, julgados como de confiança moderada.

6.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Embora moderada, as evidências oriundas de estudos que compraram golimumabe ao placebo sugerem que o uso deste biológico para tratar pacientes com RCU moderada a grave tem potencial para resultar em efeitos benéficos para o paciente, portanto, desejáveis, como melhorar a qualidade de vida avaliada pelo IBDQ, que podem superar os efeitos indesejáveis. Os estudos reportaram melhor perfil de segurança para o golimumabe em relação ao placebo.

Porém, os resultados das meta-análise de comparação indireta não favoreceram o golimumabe. Na comparação com o infliximabe e com o vedolizumabe para os desfechos resposta e remissão clínica, tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção, a eficácia do golimumabe foi reportada como menor em pelo menos três estudos, embora não tivesse sido estatisticamente significativa em um deles. Para pacientes nunca tratados com biológicos, por exemplo, o infliximabe foi classificado como o melhor biológico para a indução de remissão clínica e melhora endoscópica, superando o, vedolizumabe, o golimumabe e o adalimumabe. Entre os pacientes previamente tratados com antagonistas TNF α , o ustekinumabe e o tofacitinibe foram os melhores segundo o *score* SUCRA em relação a melhora endoscópica.

Cabe ressaltar, portanto, que existem incertezas quanto ao potencial do golimumabe em promover e manter a indução e a remissão clínica da doença e, conseqüentemente, melhorar a qualidade de vida dos pacientes, devido às limitações dos estudos que avaliaram tais desfechos, comparando-o ao placebo ou comparando-o indiretamente com outros biológicos.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

O grupo avaliador desenvolveu uma análise de custo-utilidade (ACU) e uma análise do impacto orçamentário (AIO) para estimar os custos relacionados a incorporação do golimumabe no SUS.

7.1 Avaliação econômica

A ACU previu que o golimumabe foi dominado pelo infliximabe, ficando na terceira posição do ranking da análise de custo-efetividade, sendo superado, portanto, também pelo vedolizumabe. O custo por AVAQ com o uso do infliximabe foi de R\$ 23.334,97 (total de 7,63 AVAQ) contra R\$ 86.855,30 (total de 6,42 AVAQ) com o vedolizumabe e R\$ 116.803,13 com o uso golimumabe (total de 5,36 AVAQ). O uso de golimumabe resultou em um incremento de custo de R\$ 93.468,16/AVAQ em relação ao infliximabe (Quadro 3).

Quadro 3 . Resultado da análise de custo-efetividade.

Biológico	Custo	Custo incremental	Efetividade (AVAQ)	Efetividade incremental	RCEI	Custo/QALY	Custo incremental/AVAQ
Infliximabe*	R\$ 178.045,85	-	7,63	-	-	R\$ 23.334,97	-
Vedolizumabe	R\$ 557.611,08	R\$ 379,565.23	6,42	-1,21	-R\$ 313,574.32	R\$ 86.855,30	R\$ 63.520,33
Golimumabe	R\$ 626.064,81	R\$ 448,018.96	5,36	-2,28	-R\$ 196,817.02	R\$ 116.803,13	R\$ 93.468,16

Nota: RCEI= Razão de Custo Efetividade Incremental; AVAQ= Anos de Vida Ajustado pela Qualidade.

A análise de sensibilidade determinística demonstrou que o modelo é robusto e que os poucos parâmetros que impactam os resultados do RCEI são pouco significativos para os dois comparadores. Da mesma forma, a análise de sensibilidade probabilística demonstrou que as incertezas dos parâmetros incluídos no modelo não impactam as probabilidades do golimumabe ser custo-efetivo em relação aos comparadores.

Pode-se observar na Figura 1, maior proporção de iterações nos quadrantes superiores, e principalmente, à esquerda, desfavoráveis ao golimumabe na comparação com infliximabe.

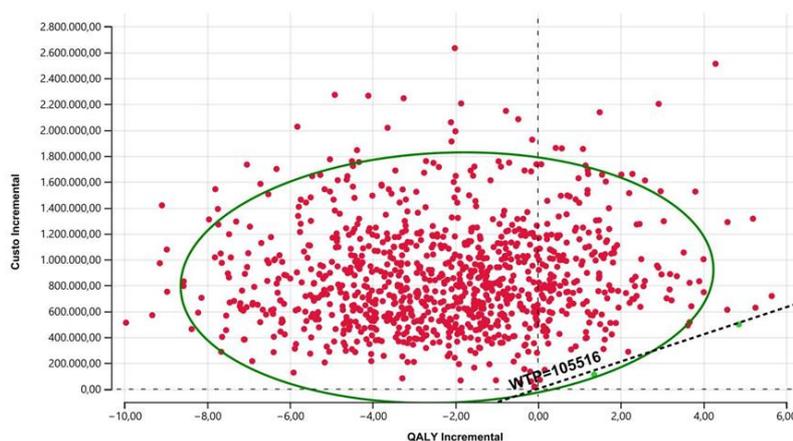


Figura 1. Scatter Plot da RCEI, na comparação entre golimumabe e infliximabe.

Como principal limitação, deve-se apontar a validade externa das estimativas de utilidade e probabilidades de transição entre os estados de saúde do modelo, oriundas de estudos desenvolvidos em outros países.

7.2 Impacto orçamentário

Na análise do impacto orçamentário considerou-se uma população estimada anualmente para a análise de 6.201 pacientes em 2022; 6.383 em 2023; 6.565 em 2024; 6.747 em 2025 e 6.929 em 2026.

Considerou-se um horizonte temporal de cinco anos e a possibilidade de se incorporar o golimumabe em um cenário contendo infliximabe e vedolizumabe, considerando uma taxa de difusão no primeiro ano de 10%, e incremento de 3% para cada ano seguinte do horizonte temporal da análise, até chegar a 22% no quinto ano, em um dos cenários (conservador).

Em cinco anos, na comparação com infliximabe, a incorporação do golimumabe resultou em economia de recursos financeiros no SUS, em todos os cenários alternativos analisados (Quadro 4).

Quadro 4. Resultado da análise do impacto orçamentário incremental por cenário/ano.

Ano	Conservador (22% de GOL)	Moderado (32% de GOL)	Agressivo (42% de GOL)
2022	-R\$ 5.491.022,70	-R\$ 10,982,045,41	-R\$ 16.473.068.12
2023	-R\$ 6.097.595,65	-R\$ 10,788,053,84	-R\$ 15.478.512.03
2024	-R\$ 7.718.717,35	-R\$ 12,542,915,69	-R\$ 17.367.114.03
2025	-R\$ 9.420.083,14	-R\$ 14,378,021,63	-R\$ 19.335.960.12
2026	-R\$ 11.201.693,02	-R\$ 16,293,371.67	-R\$ 21.385.050.31
Total	-R\$ 39,929,111,86	-R\$ 64,984,408.24	-R\$ 90.039.704.61

Fonte: Elaboração própria.

A principal limitação a ser considerada está relacionada as incertezas quanto as estimativas da população com RCU de moderada a grave que poderia se beneficiar com a tecnologia, bem como das taxas de participação no mercado, de cada um dos biológicos analisados.

8. ACEITABILIDADE

A disponibilização de golimumabe no tratamento de pacientes com RCU moderada a grave com resistência ao tratamento convencional pode ser mais uma alternativa de medicamento do componente especializado para o tratamento de pacientes com recidivas, tal como já ocorre para os casos de artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, para os quais, após falha do tratamento com medicamentos sintéticos modificadores do curso da doença, a terapia biológica é indicada em PCDT.

Opções de tratamento utilizando biológicos têm potencial para postergar medidas mais invasivas, como a colectomia, uma vez que os medicamentos biológicos podem ajudar na cicatrização da mucosa. Além disso, outros possíveis benefícios da incorporação do golimumabe são:

- Comodidade posológica para as pessoas em tratamento, favorecendo a desospitalização, uma vez que a via de administração é a subcutânea com manutenção mensal, diferentemente dos biológicos e medicamentos convencionais disponíveis atualmente no SUS;
- Maior garantia de administração da dose correta do medicamento, considerando a forma de apresentação do golimumabe;
- Potencial redução de custos de logística para a administração de outros medicamentos que exigem utilização da via intravenosa, necessitando, portanto, de internação hospitalar.

Pela perspectiva do paciente, é razoável acreditar que o tratamento medicamentoso com administração do medicamento por via subcutânea e realizado pelo próprio paciente em seu domicílio parece ser muito mais interessante e menos traumático do que o tratamento atualmente disponível, que exige internação para terapia intravenosa. Portanto, não foi identificada nenhuma barreira à aceitabilidade da intervenção em análise.

Na perspectiva do profissional, deve-se considerar a possibilidade de se ter mais uma alternativa para o tratamento desses pacientes, sobretudo, diante da possibilidade de falhas em tratamento anteriores com outros biológicos, embora os demais biológicos sejam relevantes também.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o SUS já indica o uso de golimumabe nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de doenças reumatológicas de importância clínica, como artrite reumatoide, espondiloartrites (espondilite anquilosante e espondiloartrite axial não radiográfica) e artrite psoriásica, é muito provável que questões de implementação já estejam consolidadas, pelo menos para essa população com doenças reumatológicas. Entretanto, a eventual incorporação do golimumabe implicará necessariamente na revisão do PCDT de RCU, atualizado em 2020.

Quanto à viabilidade, embora o resultado da avaliação econômica tenha sido desfavorável para que se possa eventualmente incorporar o golimumabe nesse momento, deve-se considerar que, na melhor das hipóteses, no longo prazo, a atuação de Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, em consonância com a política das Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo do Ministério da Saúde, ao garantir a autossuficiência nacional na produção do golimumabe, possa consequentemente promover a redução dos custos de aquisição do medicamento pelo SUS e, quem sabe, aumentar suas chances de ser uma alternativa custo-efetiva comparado ao infliximabe, por exemplo.

Cabe destacar que, desde 2020, as negociações de aquisição do golimumabe já são realizadas entre o laboratório público Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e o Ministério da Saúde. A partir de 2030, a produção deste medicamento será completamente nacionalizada².

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 se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, intolerantes ou que tenham tido uma resposta inadequada às terapias convencionais. A busca foi realizada no dia 22 de outubro de 2021, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

(i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | **Ulcerative Colitis OR Colitis, Ulcerative OR Colitis ulcerosa OR Rectocolitis, ulcerative OR**

Ulcerative rectocolitides OR rectocolitis | Adult, Older Adult | Phase 3, 4; e (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (**Ulcerative colitis**) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **seis** tecnologias para compor o esquema terapêutico de adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, intolerantes ou que tenham tido uma resposta inadequada às terapias convencionais (Quadro 5).

Quadro 5. Medicamentos potenciais para o tratamento de adultos com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, intolerantes ou que tenham tido uma resposta inadequada às terapias convencionais.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para retocolite ulcerativa moderada a grave, intolerantes ou com resposta inadequada <u>ANVISA/ EMA</u> 2019 <u>FDA</u> Sem registro <u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro <u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro <u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro <u>ANVISA/ EMA/ FDA</u> Sem registro
Ustequinumabe	Antagonista de IL-12 e IL-23	Intravenosa	Fase 3 ^a	
Risanquizumabe	Antagonista de IL-23	Intravenosa Subcutânea	Fase 3 ^b	
Upadacitinibe	Antagonista de JAK1	Oral	Fase 3 ^c	
Filgotinibe	Antagonista de JAK1	Oral	Fase 3 ^c	
Cobitolimod	Agonista do receptor TLR-9	Retal	Fase 3 ^c	
Mirikizumab	Antagonista de IL-23	Intravenosa	Fase 3 ^d	

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

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; IL – Interleucina; JAK: Janus quinase.

a Ativo, ainda não recrutando

b Recrutando por convite

c Completo

d Recrutando

As tecnologias identificadas, exceto ustequinumabe, não possuem registro nas agências reguladoras avaliadas para o tratamento da retocolite ulcerativa.

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal direcionado à subunidade p40 das interleucinas-12 e 2372. Possui registro na Anvisa e EMA para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave intolerantes, com contraindicação, resposta inadequada ou perda de resposta à terapia convencional ou biológica^{73,74}. No FDA, a autorização é para retocolite ulcerativa moderada a grave⁷⁵. A agência NICE recomendou o uso do medicamento na retocolite ulcerativa moderada a grave para pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou que são intolerantes à

terapia convencional ou de biológicos, desde que as seguintes condições sejam atendidas: (i) ocorrência de falha ou intolerância à terapia com antiTNF; (ii) fornecimento do medicamento com o preço igual ou inferior ao acordado com o fabricante⁷⁶. As agências CADTH e SMC também recomendaram o uso do medicamento para a mesma indicação clínica diante de condições específicas, o que inclui reembolso ou oferecimento de desconto por parte do fabricante^{77,78}.

Risanquizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado com alvo para a interleucina 23 (IL-23)⁷². Possui registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave, mas não para retocolite ulcerativa^{73,75}. Atualmente, está em fase 3 de desenvolvimento para o tratamento subcutâneo ou intravenoso de pacientes com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, que tiveram intolerância ou resposta inadequada ao tratamento convencional e a tofacitinibe ou à uma ou mais terapias biológicas. A previsão de término do estudo é para maio de 2024⁷⁹.

Upadacitinibe é um imunomodulador JAK-1 seletivo, que possui registro na Anvisa, FDA e EMA para o tratamento da artrite reumatoide, mas não para retocolite ulcerativa⁽⁷²⁻⁷⁵⁾. O medicamento está em fase 3 de desenvolvimento para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave e resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a aminosalicilatos, corticosteroides, imunossupressores e/ou terapias biológicas. Nos ensaios clínicos, upadacitinibe foi utilizado em dose diária oral. A previsão de término dos estudos é entre o período de 2021 e 2022⁷⁹.

Filgotinibe é um inibidor seletivo de tirosina quinase JAK1/2. O medicamento possui registro na EMA para o tratamento de artrite reumatoide⁷⁴. Atualmente, está em fase 3 de desenvolvimento para o tratamento de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em adultos virgens ou previamente tratados com biológicos, e com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, imunomoduladores, antagonistas de TNF α ou vedolizumabe. No ensaio clínico, está sendo administrado em dose diária única, por via oral, durante 10 dias. O estudo foi finalizado em março de 2020, e já possui resultados publicados⁷⁹.

Cobitolimod é um oligonucleotídeo que se liga ao receptor TLR-9 e provoca imunomodulação por meio do balanceamento da resposta das células Th17/Treg da mucosa, causando efeito anti-inflamatório no intestino grosso, com cicatrização da mucosa⁷². Atualmente, está em fase 3 de desenvolvimento para o tratamento de retocolite ulcerativa esquerda ativa moderada a grave, com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerante a glicocorticoides, tiopurinas, biológicos, inibidores da Janus quinase ou outras terapias avançadas. No ensaio clínico, está sendo administrado por via retal em dois tratamentos e, após, a cada três semanas. A previsão de término do estudo é para agosto de 2023⁷⁹.

Mirikizumab é um anticorpo humanizado com alvo para a IL-23/72. Atualmente, está em fase 3 de desenvolvimento para o tratamento intravenoso de pacientes com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, que tiveram resposta inadequada ou que são intolerantes ao tratamento convencional ou à terapia biológica. A previsão de término do estudo é para outubro de 2022⁷⁹.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O golimumabe já foi recomendado pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, para o tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com resposta inadequada à terapia convencional, incluindo corticosteroides e mercaptopurina ou azatioprina, ou que não toleram ou têm contraindicações médicas para tais terapias³.

O *Haute Autorité de Santé* (HAS), da França, emitiu uma opinião de reembolso favorável ao golimumabe para o tratamento da RCU moderada a grave em pacientes adultos que tiveram resposta inadequada à terapia convencional, incluindo corticosteroides e 6-mercaptopurina ou azatioprina, ou que são intolerantes ou têm contraindicações médicas para tais terapias⁴.

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC)⁵, da Austrália, também recomendou o golimumabe como opção de tratamento alternativa aos biológicos adalimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave que tiveram resposta inadequada à terapia convencional.

Cabe destacar, porém, que, por questões relacionadas às limitações das análises de custo-efetividade apresentadas, tanto o *Scottish Medicines Consortium* (SMC)⁶, da Escócia, quanto o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)⁷, do Canadá, não recomendaram o reembolso do golimumabe.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências recuperadas no PTC sobre eficácia do golimumabe para o tratamento de RCU são baseadas em ensaios clínicos randomizados, placebo controlados ou estudos sem comparadores com ou sem fases abertas e não-randomizadas (qualidade de evidência moderada a alta) e revisões sistemáticas com meta-análise e meta-análise em rede para comparações indiretas com outros biológicos, que sugerem que o golimumabe é superior ao placebo para os desfechos de indução e manutenção da resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa, porém, nas comparações indiretas, não foi superior ao infliximabe ou ao vedolizumabe.

Embora a qualidade do conjunto das evidências foi considerada de moderada a grave, deve-se considerar que todos os estudos incluídos ou são ensaios clínicos randomizados ou são revisões sistemáticas com meta-análises de

³ National Institute for Health and Care Excellence. Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. 2020. 21 p.

⁴ Haute Autorité de Santé. Ustekinumab. 2020. 36 p.

⁵ Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Golimumab. 2017. 17 p.

⁶ Scottish Medicines Consortium. ustekinumab 130mg concentrate for solution for infusion and 90mg solution for injection (vials) and solution for injection in pre-filled syringe (Stelara®). 2020.

⁷ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. USTEKINUMAB (STELARA/STELARA I.V. — JANSSEN INC.). 2020. 9 p.

comparação direta e indireta, que incluiu apenas população de pacientes de outros países, com características bem diferentes da população brasileira.

Portanto, não foram utilizados estudos de mundo real e muito menos incluindo a população de pacientes brasileiros, o que pode ser uma limitação em termos de validade externa, sobretudo no que se refere as análises econômicas, haja vista que grande parte dos parâmetros utilizados nas análises econômicas, por exemplo, foram extrapolados dos resultados desses estudos, com destaque para as probabilidades de transição entre os estados de saúde e as estimativas de utilidade.

Embora o golimumabe já tenha obtido recomendação por pelo menos quatro agências internacionais de ATS, a análise de custo-utilidade realizada pelo grupo avaliador previu que o golimumabe é dominado pelo infliximabe. O custo por AVAQ adicional com o uso do infliximabe foi significativamente menor do que com o uso do golimumabe (R\$ 23.334,97 vs. R\$ 116.803,13) e em relação ao uso do vedolizumabe (R\$ 86.855,30).

O uso de golimumabe resultou em um incremento de custo por AVAQ de R\$ 93.468,16 em relação ao infliximabe enquanto o incremento do vedolizumabe foi de R\$ 63.520,33 em relação ao infliximabe. A análise de sensibilidade probabilística demonstrou que as incertezas dos parâmetros incluídos não impactam as probabilidades do golimumabe ser custo-efetivo.

Em cinco anos a incorporação do golimumabe resultou em economia de recursos em todos os cenários analisados, podendo chegar a mais de R\$ 90 mil no cenário mais agressivo, com até 42% de participação do golimumabe no mercado. A principal limitação a ser considerada está relacionada com as incertezas quanto as estimativas da população com RCU que poderia se beneficiar com a tecnologia, bem como das taxas de participação no mercado, de cada um dos biológicos analisados.

13. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta chamada pública para Perspectiva do Paciente sobre esse tema durante o período de 13/08/2021 a 27/08/2021, com registro de oito inscrições. Durante a apreciação inicial do tema na 103ª Reunião da Conitec, ocorrida no dia 10/11/2021, na condição de paciente com retocolite ulcerativa, o representante titular relatou dificuldade para receber o diagnóstico correto da doença, problemas de acesso a serviços assistenciais especializados no sistema público de saúde e convivência cotidiana com sintomas como cólicas intestinais, diarreia frequente, sangramento e perda de peso. Segundo ele, o agravamento dessas manifestações acarretou a ocorrência de internação hospitalar de longo prazo, além de ter gerado transtornos sociais e emocionais. Nesse sentido, o participante mencionou os impactos negativos sobre a sociabilidade, a convivência comunitária e o bem-estar psicológico, destacando piora da qualidade de vida, interrupção de atividades acadêmicas e desenvolvimento de outros problemas de saúde como depressão e ansiedade. Ademais, o participante informou ter utilizado medicamentos como mesalazina, azatioprina, prednisona e infliximabe,

mas não obteve resposta terapêutica adequada, controle dos sintomas ou melhora do quadro de saúde. Ele também salientou que o tratamento com golimumabe Ihe foi prescrito, no entanto, não fez uso do medicamento devido ao alto custo e à falta de recursos financeiros para adquiri-lo, já que não está disponível no SUS.

14. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário presentes na 103ª Reunião da Conitec, no dia 10 de novembro de 2021, deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave, intolerantes ou que tiveram uma resposta inadequada às terapias convencionais. Considerou-se a dificuldade de concluir acerca dos benefícios do tratamento com o golimumabe, frente aos anticorpos monoclonais já disponíveis no SUS, o que contribuiu para que o golimumabe não se apresentasse custo-efetivo frente ao infliximabe e ao vedolizumabe, e a ausência de um fato que pudesse modificar a recomendação realizada pelo Plenário em outra oportunidade, na qual apreciou o golimumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave.

15. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação do Golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais, visando a sua possível incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS), foi disponibilizado para contribuições por meio da Consulta Pública nº 106/2021 (CP nº 106/2021) entre os dias 08/12/2021 e 27/12/2021.

O formulário para contribuições “técnico-científicas”, diferentemente do formulário para contribuições de cunho “experiência ou opinião”, é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do Relatório em consulta. A segunda parte é estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da Conitec, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário e (5) outros aspectos além dos citados.

Para facilitar a apresentação e a análise das contribuições da CP neste Relatório, primeiramente será apresentado o perfil do grupo de contribuição de cunho “técnico-científico” e o posicionamento quanto a incorporação ou não do medicamento (primeira parte do formulário). Na sequência, de forma mais detalhada, embora resumida, a apresentação e a análise das contribuições referentes a segunda parte do formulário.

Foram consideradas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da Conitec, em formulário próprio e que possuíam relação com o tema da consulta pública.

As características que possibilitam conhecer melhor o perfil dos participantes, assim como suas contribuições, foi sumarizado, quantificado, agrupado e estratificado de acordo com as informações contidas no formulário “técnico-científico”. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente analisadas, considerando as seguintes etapas:

- a) leitura de todas as contribuições presentes no relatório, incluindo anexos;
- b) caracterização do perfil das pessoas físicas que contribuíram;
- c) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da Conitec;
- d) identificação do *corpus* e da nucleação das ideias centrais, a partir da construção de nuvens de palavras, e
- e) criação de categorias de análise, quando possível.

A estatística descritiva foi utilizada para descrever em termos de proporção, as características/perfil das pessoas e os seus respectivos posicionamentos quanto a incorporação ou não da tecnologia.

O *software* livre Iramuteq⁸ foi utilizado para identificar o *corpus* e os núcleos de sentidos dos comentários extraídos das contribuições e construção das nuvens de palavras, de acordo com o posicionamento dos participantes quanto a incorporação ou não do golimumabe, expressa no formulário disponibilizado pela Conitec na CP.

A seguir, será apresentado uma síntese dos principais resultados da análise das contribuições recebidas por meio do formulário de contribuições “técnico-científicas”, iniciando pela caracterização do perfil dos participantes, incluindo a distribuição geográfica das contribuições, para em seguida tratar das contribuições. Posteriormente, será apresentado uma síntese da análise das contribuições recebidas por meio do formulário de contribuições de “experiência ou opinião”. O teor integral das contribuições desta Consulta Pública se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://conitec.gov.br>).

Contribuições “técnico-científicas”

Caracterização do perfil dos participantes

Ao todo, foram recebidas 103 contribuições de cunho “técnico-científico”, das quais, 101 (98,1%) foram contribuições de pessoa física e duas (1,9%), de pessoa jurídica. Entre as pessoas físicas, 45 se identificaram como profissionais de saúde (44%), 34 se identificaram como pacientes (34%). Interessados no tema foram 16 (16%) e familiares, amigos ou cuidador de pacientes, seis (6%). Com relação às pessoas jurídicas, uma contribuição foi feita pela empresa fabricante da tecnologia avaliada e uma por sociedade médica.

⁸ <http://www.iramuteq.org/>

Houve predomínio de contribuições feitas por pessoas do sexo feminino 63 (62%). Em relação à faixa-etária, houve predomínio de pessoas entre 25 e 39 anos (39%) e entre 40 e 59 anos (44%), como mostra a Tabela 3.

Tabela 3. Distribuição da faixa-etária por grupo de contribuição.

Grupo de contribuição	Faixa etária	Quantidade	%
Técnico-científica	menor 18	2	2
	18 a 24	9	9
	25 a 39	38	40
	40 a 59	42	44
	60 ou mais	5	5
Total		96	100

Fonte: Relatório de Consulta Pública nº 106/2021.

Distribuição geográfica das contribuições recebidas na Consulta Pública

Embora as contribuições tenham sido predominantemente oriundas da Região Sudeste (44%), e ainda que tenha sido pequena a proporção de contribuições oriundas da Região Norte (1%), todas as demais regiões foram contempladas e se manifestaram na Consulta Pública. A Região Nordeste representou 28% das contribuições; a Região Sul, 20%, e o Centro-Oeste, 7%.

Sobre incorporar ou não o golimumabe

Sobre a possibilidade de incorporação ou não do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais, 97% (100/103) das contribuições de cunho “técnico-científico” se posicionaram favoráveis à incorporação do golimumabe no SUS.

Os contrários à incorporação somaram 2% das contribuições (n=2) e todos se identificaram como pessoas físicas e como profissionais de saúde. Não foram anexados documentos e não foram feitas contribuições acerca de evidências clínicas, avaliação econômica, impacto orçamentário ou contribuições além dos aspectos citados. A proporção daqueles que não tem opinião formada foi de 1% (n=1). A contribuição foi de um paciente e, assim como aqueles contrários à incorporação, não fez contribuições para além das registradas acerca da incorporação ou não do golimumabe.

Contribuições de cunho “técnico-científico” feitas por pessoas físicas

Como já apresentado anteriormente, foram os que se identificaram como pessoas físicas, aqueles que mais fizeram contribuições nessa CP. Nesse grupo de pessoas, com exceção de duas (2/101), todas as demais (99/101) foram favoráveis à incorporação do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais.

“Como paciente acho necessário mais uma opção de tratamento a ser incorporado no SUS uma vez que essas medicações biológicas/Imunomediadas são de alto custo e nós pacientes não temos como comprar.”

Paciente

“Como tratamento e melhora a qualidade de vida do paciente”

Paciente

“As Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) fazem parte da política do Ministério da Saúde (MS) que tem como objetivo principal ampliar o acesso à população a , medicamentos e produtos considerados estratégicos para o SUS, garantindo a , autossuficiência nacional na sua produção e fortalecendo o Complexo Econômico Industrial , da Saúde (CEIS) do país1; , • Essa política, além da ampliação do acesso a medicamentos de alto custo através do SUS, , oferece uma série de vantagens para o sistema público de saúde e para o cenário econômico , do país, dentre elas: , o a diminuição da vulnerabilidade do SUS; , o a redução das dependências produtiva e tecnológica; , o fomento ao desenvolvimento tecnológico e o intercâmbio de conhecimentos; , o promoção do desenvolvimento e a fabricação em território nacional de produtos , estratégicos; , o sustentabilidade tecnológica e econômica a curto, médio e longo prazos, dentre , outros1; , • A PDP de golimumabe foi aprovada pelo Ministério da Saúde para atender 100% da , demanda de mercado2. A Parceria foi firmada entre Bio-Manguinhos/FIOCRUZ como , empresa pública, e Bionovis e Janssen como parceiros privados1 e já encontra-se em fase de , execução desde setembro/2020; , • A produção do golimumabe por meio da PDP é realizada utilizando os mesmos critérios de , produção e de controle de qualidade do produto comercializado pela Janssen sob a marca , comercial SIMPONI®, incluindo a transferência da célula-mestre. Desta forma, o produto , fabricado é idêntico ao medicamento originador SIMPONI®. A tecnologia de produção de , golimumabe será completamente transferida aos laboratórios nacionais Bio-, Manguinhos/FIOCRUZ e Bionovis até 2030, incluindo a célula-mestre do medicamento, , tornando o medicamento, antes importado, com fabricação totalmente nacional. , 1. Ministério da Saúde. Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) [Internet]. 2021. , Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/complexo-industrial-da-saude/instrumentos-estrategicos/pdp> , 2. Diário Oficial da União. PORTARIA - No 731, DE 26 DE MARÇO DE 2018 [Internet]. 2016. p. , Available from: ,”

Profissional de saúde

“Tudo que possa vir a melhorar a qualidade de vida dos paciente é pra ser garantido pelo nosso sus.”

Profissional de saúde

“Temos muita necessidades não atendidas na RCU, entre elas temos a escassez de terapias biológicas disponíveis, principalmente no SUS.”

Profissional de saúde

“A droga oferece mais uma opção de sucesso para pacientes com RCU moderada a grave”

Profissional de saúde

“Medicação de alto impacto para o bem estar do paciente.”

Profissional de saúde

“Acredito que o tratamento é a melhor forma para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.”

Profissional de saúde

“O PCDT da Retocolite Ulcerativa foi, durante muitos anos, o mais antigo do Ministério da Saúde. Em 2020, os pacientes ganharam muito com a atualização do mesmo. É de suma importância o acesso ao maior número de terapias aprovadas pois a resposta imunológica de cada paciente aos fármacos é diferente e, infelizmente, não dispomos ainda de nenhum medicamento com alta taxa de cicatrização de mucosa.”

Profissional de saúde

“Para que as pessoas em situação de vulnerabilidade tenha acesso ao tratamento.”

Interessado no tema

“Tratando-se de doença complexa e que se não responsiva ao tratamento clínico , implica em tratamento cirurgico de complexidade, qualquer medicamento que possa ser oferecido como uma alternativa a falencia de outros medicamentos deve ser considerada.”

Profissional de saúde

“Opção de medicação a pacientes refratários ao tratamento convencional.”

Interessado no tema

“Sou coloproctologista e gastroenterologista com experiência em no tratamento clínico e cirúrgico da doença de Crohn e da Retocolite Ulcerativa (RCU) faz mais de 20 anos. Nessas últimas duas décadas, a chegada dos agentes anti-TNF e outros biológicos revolucionaram o tratamento das doenças imunomediadas. Na gastroenterologia, observamos a redução de hospitalizações, número de cirurgias e aumento na qualidade de vida dos pacientes. Todavia, apesar desse avanço evidente, a literatura e a prática clínica diária nos revela que até 30% dos doentes com doenças inflamatórias intestinais não respondem primariamente ao tratamento com um anti-TNF e cerca de 20% perdem resposta ao tratamento ao longo de um ano. Portanto, em face da complexidade dessas doença se faz necessários que nós especialistas tenhamos disponível no PCDT todos os biológicos aprovados pela ANVISA no tratamento das doença de Crohn e na RCU, assim como acontece em outras indicações como é o caso da artrite reumatóide. Quero ressaltar que hoje a prevalência da DII em alguns centros, principalmente na região sudeste e sul do país, é de mais de 150 casos/100.000. O que revela um problema de saúde pública. O controle efetivo dessas doenças se faz imperativo para reduzir custos e aumentar qualidade de vida de nossos pacientes.”

Profissional de saúde

“A incorporação do medicamento ao SUS garante uma via a mais de qualidade de vida ao paciente. A RCU é uma doença de grande impacto, sistêmico e ressalto o nutricional que é um ponto importante para prognóstico e a qualidade de vida já citada acima.”

Profissional de saúde

“É necessário mais alternativas de tratamento para a doença na linha do SUS!”

Profissional de saúde

“Quanto mais opções para o tratamento melhor.”

Paciente

“Acredito que o tratamento deva ser ofertado sim na rede pública de saúde (SUS), pois esse se dá por um problema de saúde pública.”

Profissional de saúde

“É triste ver o sofrimento desses pacientes portadores de retocolite ulcerativa.”

Familiar, amigo ou cuidador do paciente

“Com toda certeza deve ser incorporada no sus, para aliviar o sofrimento de quem, Precisa.”

Paciente

“Entendemos que este agente imunobiológico é mais uma opção de tratamento para o paciente com retocolite moderada a grave que não apresenta resposta ao tratamento convencional ou a outros agentes biológicos (infiximabe e Vedolizumabe), antes de considerar a colectomia total ao indivíduo portador de RCU. E diferente da recomendação inicial da CONITEC que considerou desfavorável a incorporação com a justificativa de não ver benefícios deste medicamento frente ao já disponível no SUS, consideramos que a opção de um segundo anti-tnf impactará de maneira positiva o tratamento dos pacientes com RCU no Brasil.”

Profissional de saúde

Contribuições de pessoas jurídicas

Ao todo, duas contribuições foram feitas por pessoas jurídicas, entre as quais, a fabricante do golimumabe e demandante, a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), e a Associação Brasileira de Doença de Crohn e Retocolite (GEDIIB).

Os registros contrários à recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação do golimumabe e que foram apresentadas pelas pessoas jurídicas nesse grupo de contribuições de cunho “técnico-científico” são as seguintes:

“Frente à recomendação preliminar negativa de incorporação ao SUS na 103ª Reunião da Conitec, ocorrida na manhã do dia 10/11/2021, destacamos:, A RCU é uma doença crônica, grave e incapacitante que compromete significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Um dos principais objetivos de seu tratamento é evitar a realização de colectomia, procedimento mutilante, com altas taxas de complicações pós-operatórias (até 58% dos casos) e que, quando realizado, é preditor importante de aumento de custos para o sistema de saúde., As terapias de primeira linha (ditas convencionais) disponíveis no SUS (mesalazina, sulfassalazina, prednisona, azatioprina, mercaptopurina, hidrocortisona e ciclosporina) possuem taxa de falha terapêutica de até 50%. Nestes casos, o paciente possui como opções disponíveis o infliximabe (anti-TNFa) e o vedolizumabe (anti-integrina),. Mesmo estas medicações ainda possuem altas taxas de falha terapêutica, que podem chegar à 39% em 01 ano com o uso de vedolizumabe e até 60% ao ano com uso de anti-TNFs. Estes pacientes passam, então, a ter como única opção a realização de colectomia para controle da doença., Adicionalmente, vedolizumabe não possui indicação para pacientes com manifestações extraintestinais da RCU, presentes em até 47% dos casos, como artrite reumatoide, artrite psoriásica, espondilite anquilosante e espondilite axial não radiográfica., Fica clara, portanto, a

necessidade não atendida de oferecer mais opções terapêuticas, visto tratar-se de doença crônica de longa evolução, onde haverá necessidade de substituição de imunobiológico em grande parte dos pacientes.”

FIOCRUZ, fabricante do medicamento/Demandante

“ A eficácia do golimumabe nos pacientes com RCU ativa moderada a grave refratários a esteróides e/ou aminosalicilatos e/ou tiopurinas foi estabelecida pelo estudo PURSUIT. Todos os pacientes eram virgens de anti-TNF. Os pacientes que mostraram resposta a terapia de indução na semana 6, seguiram no tratamento de manutenção, que também mostrou a superioridade do golimumabe em relação ao placebo na remissão livre de corticoide na semana 54., Outros estudos conduzidos em cenários de “vida real” confirmaram a eficácia do golimumabe no tratamento da RCU. Tanto em pacientes virgens de tratamento quanto naqueles que falharam a outras terapias anti-TNF. Em um desses trabalhos, os resultados demonstram uma redução significativa na atividade clínica, bioquímica e endoscópica da doença, bem como um efeito poupador de esteróides em pacientes com doença previamente refratária. Em outro estudo, a taxa de permanência de uso da medicação em 1 ano foi de 63%, sugerindo a eficácia da medicação nesse período. Chama atenção também que o golimumabe não mostrou diferença na resposta clínica entre virgens ou previamente expostos a outro anti-TNF. Esse fato indicou que o golimumabe poderia ser usado como terapia anti-TNF de primeira linha, bem como para resgatar pacientes falhados a outras medicações dessa classe. Ademais, as diretrizes da AGA e ECCO recomendaram o uso do golimumabe na RCU moderada a grave., Um fato a favor de medicamentos com mecanismo de ação sistêmica como são os anti-TNFs é de eles serem indicados em portadores de DII com manifestações extraintestinais (MEI). As MEIS podem acometer de 6 a 47% dos portadores de Crohn e RCU. A sacroileíte, episclerite, uveíte, eritema nodoso e pioderma gangrenoso são exemplos de MEIS que podem ter benefício com a utilização do golimumabe no tratamento da RCU, devido a sua ação sistêmica., Quando avaliada a imunogenicidade do Golimumabe, estudo mostrou que a proporção de pacientes que mantiveram a resposta no tratamento de manutenção, na semana 54, e eram positivos para anticorpos anti-droga foi menor do que os negativos para estes anticorpos (38,1% x 52,8%). Outro estudo que avaliou a imunogenicidade dos Anti-TNFs, mostrou que todos produzem anticorpos anti-droga, porém em escalas variáveis, de acordo com a molécula. Entre os avaliados o golimumabe foi um dos que desenvolveu menor porcentagem de anticorpos (3,8%) e o infliximabe a maior (25,3%)., Um outro ponto positivo à incorporação é a perda de resposta. É estimado que a taxa de perda de resposta aos anti-TNF ocorra entre 10 a 15% ao ano. Seria importante incluir outros agentes da mesma classe, principalmente naqueles pacientes que responderam satisfatoriamente ao anti-TNF e perderam resposta ao longo do tempo. Além disso, não é incomum a interrupção do tratamento devido a eventos adversos. Reações alérgicas

relacionadas aos anti-TNF são descritas em 5 a 8%, o que pode levar a interrupção do tratamento e consequente necessidade de substituição por outro agente da mesma classe. "

GEDIIB

Contribuições de cunho “técnico-científico” acerca das evidências clínicas

Ao todo, foram recebidas 17 contribuições por escrito, tanto de pessoas físicas quanto de pessoas jurídicas, todas contrárias à recomendação preliminar da Conitec e favoráveis à incorporação do Golimumabe. As contribuições sugerem a leitura de literaturas científicas, ou reafirma que já existem estudos que avaliaram a segurança e a eficácia ou destacam que a Anvisa já autorizou o registro e a comercialização do medicamento no Brasil, na parte do formulário de CP que trata das evidências clínicas.

Entre aqueles que se identificaram como profissionais de saúde, foram feitas 12 contribuições. Foram sugeridas a leitura de 23 artigos, alguns já contemplados no PTC e outros excluídos no processo de elegibilidade da revisão sistemática.

Os artigos já incluídos no PTC são:

Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Induces Clinical , Response and Remission in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. , Gastroenterology. 2014;146:85-95.

Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous Golimumab Maintains , Clinical Response in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. , Gastroenterology. 2014;146:96-109.

Sandborn WJ, et al. *Long-term benefit of golimumab for, patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from the, PURSUIT-maintenance extension. J Crohns Colitis. 2018;12(9):1053-1066

Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C,, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. Gastroenterology 2014; 146: 85–95.

Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ, et al. Long-term benefit of golimumab for patients with moderately-to-severely active ulcerative colitis: results from the PURSUIT-maintenance extension. J Crohn’s Colitis 2018; 12: 1053– 1066.

Os artigos não incluídos no PTC ⁽⁸⁰⁻⁹⁷⁾ por não terem sido recuperados na revisão sistemática são:

Teich N, et al. Golimumab in real-world practice in patients with ulcerative colitis:, Twelve-month results. World J Gastroenterol; 2020; 26(21):2852-2863

Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2015; 42: 504–514.

Detrez I, Dreesen E, Van Stappen T, et al. Variability in golimumab exposure: a ‘real-life’ observational study in active ulcerative colitis. J Crohn’s Colitis 2016; 10: 575–581.

Bosca-Watts MM, Cortes X, Iborra M, et al. Short-term effectiveness of golimumab for ulcerative colitis: observational multicenter study. World J Gastroenterol 2016; 22: 10432–10439.

Taxonera C, Rodríguez C, Bertoletti F, et al. Clinical outcomes of golimumab as first, second or third anti-TNF agent in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1394–1402

Tursi A, Allegretta L, Buccianti N, et al. Effectiveness and safety of golimumab in treating outpatient ulcerative colitis: a real-life, prospective, multicentre, observational study in primary inflammatory bowel diseases centers. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; 26: 239–244.

Samaan MA, Pavlidis P, Johnston E, et al. Golimumab: early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres. *Frontline Gastroenterol* 2017; 8: 196–202.

Bossuyt P, Baert F, D’Heygere F, et al. Early mucosal healing predicts favorable outcomes, in patients with moderate to severe ulcerative colitis treated with golimumab: data from the real-life BE-SMART cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 156–162.

Probert CSJ, Sebastian S, Gaya DR, et al. Golimumab induction and maintenance for moderate to severe ulcerative colitis: results from GO-COLITIS (golimumab: a phase 4, UK, open label, single arm study on its utilization and impact in ulcerative colitis). *BMJ Open Gastroenterol* 2018; 5: 1–8.

O’Connell J, Rowan C, Stack R, et al. Golimumab effectiveness and safety in clinical practice for moderately active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1019– 1026.

Mitrev N, Vande Castele N, Seow CH, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 1037–1053.

Khanna R, Sattin BD, Afif W, et al. Review article: a clinician’s guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 447–459.

VandeCasteleN, FerranteM, VanAsscheG, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1320–1329.e3.

Feuerstein JD, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158:1450-1461.

Raine, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn’s and colitis*. Accept Manuscript 2021.

De Brito CAA, et al. The most relevant Extraintestinal Manifestations of inflammatory Bowel Disease: A Multidisciplinary Approach. *J Gastroenterol Hepatology Res* 2021, 6:036.

Adedokun, et al. Immunogenicity of Golimumab and its Clinical Relevance in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25:1532-1540

Thomas S, et al. Comparative Immunogenicity of TNF inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-analysis. *BioDrugs* 2015 29:241-258

O Quadro 6 apresenta as principais características dos artigos sugeridos e não contemplados no PTC. Número significativo de estudos observacionais ou pragmáticos de mundo real foram sugeridos.

Considerando que no pedido de incorporação do golimumabe a indicação do uso foi para pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais no SUS, e a via de administração do medicamento, a subcutânea (SC), apenas estudos envolvendo essa população e que tenham avaliado essa apresentação do medicamento foram incluídos no PTC para compor o conjunto das evidências.

Para a recuperação de informações na revisão sistemática, a pergunta estruturada pelo acrônimo PICO considerou incluir apenas os estudos do tipo revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados de fase III, que avaliaram o uso do golimumabe SC comparado ao Infliximabe, vedolizumabe ou placebo em pacientes adultos com RCU moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes a uma terapia, para os desfechos de eficácia (taxa de resposta, remissão clínica e qualidade de vida relacionada à saúde) e segurança (eventos adversos graves e não graves e infecções, incluindo tuberculose ativa).

Portanto, com relação aos delineamentos, estudos que não fizeram comparações, estudos de um único braço e protocolos ou diretrizes clínicas não foram incluídos. Por isso, muitos estudos sugeridos nas contribuições da CP não foram incluídos no PTC.

No que se refere aos resultados desses estudos para os desfechos considerados e analisados no PTC, nada diferente daquilo que evidenciaram os estudos que foram incluídos, mas apenas reafirmam e reforçam o que já havia sido apresentado, tanto em termos de eficácia quanto em termos de segurança do golimumabe.

Foi anexado também um documento em que, entre outras contribuições, apresentava uma relação de artigos que, embora alguns tenham sido recuperados na revisão sistemática, por não atenderem aos critérios de elegibilidade, não foram incluídos no conjunto das evidências.

O representante do GEDIIB (Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil) anexou um documento no qual, além de destacar que o golimumabe já tem aprovação na Anvisa, enfatizou a segurança e a eficácia do medicamento, considerando os resultados de estudos já contemplados no PTC e em outros já relacionados no Quadro 7 deste relatório de CP.

O representante da Fundação Oswaldo Cruz também contribuiu sugerindo alguns artigos que foram anexados ao formulário de CP, além da bula. Além dos estudos PURSUIT já contemplados no PTC, foram anexados três artigos (Quadro 7). Os resultados desses estudos ratificam aqueles reportados por desfechos no PTC.

Quadro 6. Artigos sugeridos na CP nas contribuições de cunho técnico-científico, e não incluídos no PTC do Relatório de Recomendação.

Autor/ano	População	Intervenção	Método	Desfechos	Resultados	Observações
Teich, 2020	287 pacientes com colite ulcerativa.		Observacional prospectivo.	Mudança na produtividade do trabalho ou comprometimento da atividade e IBDQ.	IBDQ após um ano aumentou 42,3% ±38,3%.	Estudo de braço único. Pacientes em uso concomitante de corticóides, azatioprina e tiopurinas. Seguimento de 12 meses. Nem todos os pacientes com RCU de moderada a grave ou refratários ou intolerantes a tratamento prévio.
Rutgeert, 2015	176 pacientes na fase II e 71 na fase III. Pacientes com colite ulcerativa.	Golimumabe EV.	ECR placebo controlado.	Resposta na indução venosa.	A eficácia da indução intravenosa de golimumabe em dose única foi menor do que o esperado e menor do que o observado no estudo de indução SC. Não foram observados novos achados de segurança.	Avaliou Golimumabe EV. Não ficou claro se os pacientes são refratários ou intolerantes a tratamento prévio.
Detrez, 2016	Amostras de sangue de 21 pacientes com RCU moderada a grave.	Golimumabe SC.	Observacional retrospectivo.	Concentração sérica do Golimumabe, de anticorpos anti-golimumabe e Resposta clínica.	A exposição adequada ao golimumabe direcionou a resposta clínica.	Estudo de braço único. Pequeno número de participantes. Não ficou claro se os pacientes têm RCU de moderada a grave e se refratários ou intolerantes a tratamento prévio.
Bosca-Watts, 2016	33 pacientes com RCU moderada a grave.	Golimumabe SC.	Observacional prospectivo.	Resposta clínica e eventos adversos.	Vinte e três (69,7%) dos 33 pacientes com CU apresentaram resposta clínica e estavam livres de esteróides na semana 14 (uma diminuição da linha de base no escore parcial de Mayo de pelo menos 3 pontos). Destes, 17 (51,5%) obtiveram remissão clínica (livre de esteróides) na semana 14.	Estudo de braço único. Pequeno número de participantes. As informações foram obtidas a partir de entrevistas pessoais, prontuários médicos escritos e computadorizados e banco de dados do IBD de cada hospital.
Taxonera, 2017	142 pacientes com RCU moderada a grave.	Não ficou claro a via de administração, se SC ou EV.	Coorte retrospectiva.	Resposta parcial de curto prazo, sobrevida livre de falhas do golimumabe e sobrevida livre de colectomia.	Golimumabe foi administrado como primeiro (40%), segundo (23%) ou terceiro anti-TNF (37%). 65%, (IC95% 56,6-73) obtiveram resposta clínica de curto prazo. 32%, (IC 95% 23,7-39,7) alcançaram remissão clínica. As taxas de	Estudo de braço único. Não ficou claro se todos os pacientes eram refratários ou intolerantes a tratamento prévio.

					resposta para golimumabe foram 75% como primeiro anti-TNF, 70% como segundo anti-TNF (ns versus primeiro anti-TNF) e 50% como terceiro anti-TNF (P = 0,007 versus primeiro anti-TNF). Após 12 meses de acompanhamento médio 42%, (IC 95% 34-51) tiveram falha de golimumabe e 11% necessitaram de colectomia. Trinta e um pacientes (22%) necessitaram de escalonamento da dose de golimumabe, e 71% destes recuperaram a resposta após o escalonamento.	
Tursi, 2017	93 pacientes com RCU que não responderam ao tratamento padrão.	Golimumabe SC.	Coorte prospectiva.	Indução e manutenção da remissão clínica. Resposta clínica e cicatrização da mucosa.	No seguimento de 6 meses, a remissão foi obtida em 36,5%. A resposta clínica foi alcançada em 64,5% e a cicatrização da mucosa em 19,3%. 47,0% pacientes em remissão ainda estavam em terapia com esteroides. Eventos adversos ocorreram em 4pacientes e 3 deles interromperam o tratamento. A colectomia foi realizada em apenas um paciente.	Estudo de braço único. Não ficou claro se os pacientes tinham RCU de moderada a grave e se refratários ou intolerantes a tratamento prévio.
Samaan, 2017	57 pacientes com colite ulcerativa.	Golimumabe SC.	Coorte retrospectiva.	Resposta clínica.	52% tiveram uma resposta clínica, 34% alcançaram remissão e 30% alcançaram remissão livre de corticosteróides.	Estudo de braço único. Não ficou claro se os pacientes tinham RCU de moderada a grave e se refratários ou intolerantes a tratamento prévio.
Bossuyt, 2019	91 pacientes com RCU moderada a grave. 87% virgens de TNF.	Golimumabe SC.	Coorte retrospectiva.	Continuação do GOL sem esteroides na semana 26.	26 semanas após a indução de GOL, 41%) estavam livres de esteroides e ainda em uso de GOL, dos quais 21,6% necessitaram de otimização da dose de GOL. Cicatrização	Estudo de braço único. Não ficou claro a proporção de pacientes refratários ou intolerantes a tratamento prévio.

					de mucosa no curto prazo (semana 14), considerando toda a coorte, foi observada em apenas 40%. Durante o seguimento, 78% necessitaram de intervenção, 68% descontinuaram o GOL e 3 pacientes necessitaram de colectomia.	
Probert, 2018	205 pacientes com RCU morada a grave.	Golimumabe SC.	Estudo fase 4, aberto e pragmático.	Remissão clínica, qualidade de vida (IBDQ) e eventos adversos.	Na semana 6, 68,8% (IC 95% 62,0% a 75,1%) e 38,5% (IC 95% 31,8% a 45,6%) dos pacientes estavam em resposta e remissão, respectivamente. A resposta clínica sustentada foi alcançada em 36,4% na fase de manutenção.	Estudo de braço único. Não ficou claro se todos os pacientes eram refratários ou intolerantes a tratamento prévio.
O'Connell, 2018	72 pacientes com RCU de moderada a grave.	Golimumabe SC.	Coorte retrospectiva.	Remissão livre de corticosteroides em 6 meses e resposta clínica de 3 meses, tempo livre de descontinuação de GOL e eventos adversos.	A resposta clínica de 3 meses e as taxas de remissão livre de corticosteroides em 6 meses foram de 55 e 39%, respectivamente. 44% descontinuaram o GOL durante o seguimento, tempo médio (IC 95%) até a descontinuação do GLB 18,7 meses (9,2-28,1). Eventos adversos ocorreram em 7% dos pacientes.	Estudo de braço único. Pacientes em uso concomitante de corticoides/imunomoduladores. Não ficou claro se todos os pacientes eram refratários ou intolerantes a tratamento prévio.
Mitrev, 2017	25 especialistas participaram do painel.	Desenvolver declarações de consenso baseadas em evidências para terapia anti-TNF guiada por monitoramento de medicamentos terapêuticos em DII.	Revisão/declaração de consenso. Delphi	Critérios de consenso.	Para agentes anti-TNF, a TDM deve ser realizada na falha do tratamento, após a indução bem-sucedida, ao contemplar uma suspensão do medicamento e periodicamente em remissão clínica apenas quando os resultados mudarem o manejo.	Painel de especialistas.

Khanna, 2013	Revisão de literatura	Infliximabe	Revisão	Guia	Os algoritmos de tratamento para DII evoluíram de monoterapia episódica usada em pacientes refratários a todos os outros tratamentos, para terapia combinada de longo prazo iniciada no início do curso da doença.	Estudo de revisão sobre o uso do infliximabe.
Vande Castele, 2015	263 pacientes com respostas estáveis à terapia de manutenção com infliximabe.	Infliximabe	ECR	Dosagem com base no monitoramento de drogas terapêuticas.	Após a otimização da dose, a dosagem contínua com base na concentração não foi superior à dosagem com base clínica para alcançar a remissão após 1 ano, mas foi associada a menos crises durante o curso do tratamento.	Avaliou infliximabe.
Feuerstein, 2020		infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe, tofacitinibe e ustekinumabe	Diretriz de prática clínica			Diretriz clínica
Raines, 2021	Revisão de literatura		Guia terapêutico.			Guia terapêutico
De Brito, 2021	Revisão de literatura		Abordagem multidisciplinar.		Manifestações extraintestinais mais comuns das doenças inflamatórias intestinais (DII).	Revisão de literatura
Adedokun, 2019	1.195 pacientes que participaram dos estudos PURSUIT-IV, PURSUIT-SC, E PURSUIT-M.	Golimumabe administrado por diferentes vias	Estudo retrospectivo	Imunogenicidade	Perda de resposta clínica devido a anticorpos anti-golimumabe	Análise de amostras de sangue de pacientes que participaram dos estudos PURSUIT, que inclui uso de golimumabe pelas vias SC e EV.
Thomas, 2015	68 estudos incluídos.	adalimumabe, infliximabe, etanercept, golimumabe e certolizumabe	Revisão sistemática com meta-análise.	Perda de resposta clínica por imunogenicidade de inibidores de TNF.	Perda de resposta clínica.	Dos pacientes que usaram infliximabe, 25,3% (IC 95% 19,5-32,3) desenvolveram anticorpos anti-drogas em comparação com 14,1% (IC 95% 8,6-22,3) usando adalimumabe, 6,9% (IC

						95% 3,4-13,5) para certolizumabe, 3,8% (95 % CI 2,1-6,6) para golimumab e 1,2% (95% CI 0,4-3,8) para etanercept.
--	--	--	--	--	--	--

Legenda: IBDQ= *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; RCU= Retocolite ulcerativa; CU= Colite ulcerativa; EV= Endovenosa; SC= Subcutânea; DII= Doença inflamatória intestinal; IC= Intervalo de confiança;
 GOL= Golimumabe; TNF= *Tumour necrosis fator*.

Quadro 7. Artigos sugeridos pelo demandante/fabricante do golimumabe.

Autor/ano	População	Intervenção	Método	Desfechos	Resultados	Observações
Iborra, 2020	190 pacientes com colite ulcerativa tratados e não tratados previamente com anti-TNFs, nenhum com VDZ.	Golimumabe. Não ficou claro a via de administração.	Observacional retrospectivo.	Persistência a longo prazo do golimumabe, bem como os fatores associados à persistência mais longa	O golimumabe foi descontinuado em quase 60% dos pacientes durante o seguimento. A principal razão para a descontinuação foi falha primária, especialmente entre pacientes virgens de biológicos	Não ficou claro se os pacientes tinham RCU de moderada a grave. No início do estudo, quase 50% dos pacientes receberam imunossuppressores: azatioprina (80,2%), mercaptopurina (12,1%) e metotrexato (5,5%). 40% dos pacientes foram tratados com corticosteroides no início do tratamento com golimumabe.
Cunningham, 2019	Pacientes com RCU.	Golimumabe. Não ficou claro a via de administração.	Revisão da literatura. Estudos observacionais e ensaios clínicos.	Segurança, eficácia e efetividade.	O GOL é um tratamento seguro e eficaz na CU moderada a grave e é amplamente comparável a outros agentes anti-TNF. No entanto, ainda existem várias dúvidas em relação ao seu uso ideal, incluindo se os atuais regimes de indução e manutenção podem ser otimizados. Os eventos adversos foram mais comuns na coorte de golimumabe 100 mg e o evento adverso mais comum foi o agravamento da CU que ocorreu em 20,8%, 19,1% e 26,9% dos pacientes nos grupos placebo, 50 mg e 100 mg, respectivamente. Quatro casos de tuberculose (TB) em pacientes que receberam golimumabe 100 mg.	Incluiu a maioria dos estudos de mundo real sugeridos nessa CP para leitura. Não ficou claro a proporção de pacientes refratários ou intolerantes a tratamento prévio.
Fausel, 2015	Pacientes com RCU.	infliximabe, adalimumabe e golimumabe.	Revisão de literatura	Eficácia e segurança.	GOL é uma opção subcutânea para pacientes com UC moderada, embora não tenha sido estudada em pacientes que não tenham conseguido responder a outros medicamentos anti-TNF. Cerca	Não ficou claro a proporção de pacientes refratários ou intolerantes a tratamento prévio. Inclui muitos estudos sugeridos nas contribuições e aqueles já contemplados no PTC.

					de 50% dos doentes que recebem agentes anti-TNF não respondem à dose de indução, e perdem a resposta ao agente anti-TNF ao longo do tempo.	
--	--	--	--	--	--	--

Legenda: IBDQ= *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; RCU= Retocolite ulcerativa; CU= Colite ulcerativa; EV= Endovenosa; SC= Subcutânea; DII= Doença inflamatória intestinal; IC= Intervalo de confiança; GOL= Golimumabe; TNF= *Tumour necrosis fator*.

Apenas uma contribuição feita pelo representante da indústria fabricante do golimumabe (Bio-Manguinhos, Janssen e Bionovis) foi registrada e anexada ao formulário da CP, destacando aspectos econômicos relacionados ao medicamento.

No documento anexado, com base no perfil de segurança e eficácia dos estudos incluídos na revisão sistemática apresentada pelo demandante no dossiê e principalmente apoiando-se nos estudos PURSUIT, o fabricante ressalta o perfil de segurança e eficácia do golimumabe para pacientes com RCU de moderada a grave, e enfatiza tratar-se de mais uma opção para o tratamento, sendo aquela que pode representar o menor custo para o SUS (estimativa de R\$ 12 milhões em cinco anos), considerando entre outras coisas, que um dos principais objetivos de seu tratamento é evitar a realização de colectomia, procedimento mutilante, com altas taxas de complicações pós-operatórias (até 58% dos casos).

O fabricante destaca que:

“Golimumabe tem em andamento uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), cujo principal objetivo é a ampliação do acesso à população a medicamentos e produtos considerados estratégicos para o SUS, garantindo a autossuficiência nacional na sua produção e fortalecendo o Complexo Industrial da Saúde do País. A molécula já está incorporada para outras três indicações: artrite reumatoide (14), artrite psoriásica (15) e espondilite anquilosante (16). Logo, seu processo de dispensação será mais ágil do que para outros medicamentos.”

Chama a atenção para o fato de as meta-análises de comparação indireta não evidenciarem diferença estatisticamente significativa entre golimumabe, infliximabe e vedolizumabe na indução da remissão, e, da mesma forma, não foram evidenciadas diferenças significativas entre vedolizumabe e golimumabe na indução da resposta e cicatrização da mucosa, motivo pelo qual, entendem que o golimumabe deva ser considerado como de eficácia similar às terapias biológicas atualmente disponíveis no SUS para RCU. Destaca ainda que o percentual de imunogenicidade do golimumabe (3,8%) é significativamente inferior ao apresentado pelo infliximabe (25,3%).

Especificamente em relação a análise de custo-utilidade desenvolvida pelo Bio-Manguinhos/Fiocruz/Bionovis, o documento destaca que:

“... para submissão à CONITEC, o golimumabe apresentou menor custo de tratamento em 96,1% e 95,1% das mil iterações na análise de sensibilidade probabilística em relação a infliximabe e a vedolizumabe, respectivamente. No relatório 480 da CONITEC de 2019, golimumabe também apresentou um custo de tratamento inferior à infliximabe e vedolizumabe na análise de custo-utilidade. Na análise a

que se refere esta consulta pública, houve discrepâncias no método e resultados, que são discutidas a seguir..”

Bio-Manguinhos/Fiocruz/Bionovis, fabricante do medicamento

Em relação a análise do impacto orçamentário, destacam que:

“Na análise de impacto orçamentário desenvolvida por Bio-Manguinhos/Fiocruz/Janssen/Bionovis para submissão à Conitec, golimumabe gera economia de aproximadamente 12 milhões em 5 anos para o SUS, além de possuir melhor relação de custo-utilidade em comparação à infliximabe e vedolizumabe (dados semelhantes aos contidos no relatório 480 da CONITEC de 2019). Na análise a que se refere esta consulta pública, houve discrepâncias no método e nos resultados obtidos (que serão discutidas em detalhes nesta contribuição).”

Bio-Manguinhos/Fiocruz/Bionovis, fabricante do medicamento

Em relação às discrepâncias no método e nos resultados obtidos, destacam que:

“...tanto na análise de custo-utilidade quanto na de impacto orçamentário, foram considerados apenas os custos de tratamento cobertos pelo SUS. Portanto, os custos que caberiam ao paciente, como o transporte até um centro de infusão (necessário nos casos de vedolizumabe e infliximabe) e a perda de produtividade econômica no dia da infusão (já que o paciente não poderia trabalhar nesse momento), não foram considerados, embora sejam expressivos para o paciente.

Bio-Manguinhos/Fiocruz/Bionovis, fabricante do medicamento

O documento destaca que, em termos de economia de recursos quando se compara golimumabe com vedolizumabe e infliximabe, o golimumabe apresentou menor custo de tratamento em 96,1% e 95,1% das mil iterações feitas na análise de sensibilidade probabilística em relação à infliximabe e à vedolizumabe, respectivamente, segundo a análise de custo-utilidade realizada pelo demandante e submetida a Conitec.

Embora na contribuição o demandante argumente que:

“Contrariamente a estas análises, a análise de custo-utilidade apresentada no relatório de apreciação de golimumabe, publicado em novembro de 2021 (61), indica que golimumabe seria o tratamento mais caro em comparação com infliximabe e vedolizumabe, apesar de seus custos de aquisição serem inferiores aos dos comparadores tanto na fase de indução quanto na de manutenção conforme apresentado na Tabela 11 do referido relatório..”

Deve-se mencionar que o Relatório de Recomendação por ele aludido também considerou o golimumabe como sendo a intervenção de menor custo, tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção, como aquela com o menor impacto orçamentário. Entretanto, foi o golimumabe a opção que apresentou a menor probabilidade de ser custo-efetiva nas comparações com o infliximabe e o vedolizumabe.

A fim que averiguar as causas de eventuais discrepâncias entre os modelos analíticos utilizados pelo demandante e aquele utilizado no Relatório de Recomendação, o demandante elaborou uma tabela (Tabela 4 do documento anexado).

Na referida tabela, o demandante aponta diferenças relacionadas aos pressupostos assumidos em relação a fase de manutenção, os custos de aquisição dos medicamentos imunobiológicos analisados, custos por ciclo, dos estados de saúde, da cirurgia e de suas complicações e remissão e os custos para a administração de medicamentos que necessitam da via intravenosa e o tamanho da população elegível.

Quanto às diferenças apontadas pelo demandante, em relação aos custos talvez seja por conta das fontes de informações utilizadas bem como possíveis atualizações de preços. Quanto aos pressupostos assumidos em cada um dos modelos, não necessariamente eles precisam ser exatamente os mesmos. No que se refere a população elegível, dependendo das fontes é possível que haja sim divergências.

Diante dessas diferenças, o demandante questiona os resultados encontrados na análise de custo-utilidade apresentadas no Relatório de Recomendação da Conitec de 2021. Questiona principalmente que, se os mesmos *inputs* do Relatório de 2021 foram também imputados no modelo apresentado pelo demandante, como os resultados da análise foram diferentes e desfavoráveis ao golimumabe?

Quanto aos questionamentos acerca dos resultados encontrados, em que pese o fato de o demandante ter utilizado os mesmos *inputs* utilizados no modelo do Relatório, deve-se considerar que os modelos foram rodados em diferentes *softwares*. O demandante parece ter utilizado planilhas de Excel, e o modelo apresentado no citado Relatório foi elaborado no *software* TreeAge Pro-Healthcare, 2021.

Portanto, o demandante sustenta, como apresentado nas Tabelas 5 e 6 do documento anexado na contribuição da CP, que é possível concluir que golimumabe apresenta custo de tratamento inferior ao dos comparadores, o que impossibilitaria que ele fosse “dominado” por vedolizumabe ou infliximabe na análise de custo-utilidade.

E complementam que:

“Já com relação à avaliação de impacto orçamentário, segundo a submissão de golimumabe feita por Bio-Manguinhos/Fiocruz, a inclusão de golimumabe no SUS pode proporcionar uma economia de cerca de 2

milhões por ano ao sistema com o acumulado em cinco anos de -R\$11.059.242, considerando o cenário atual com infliximabe e vedolizumabe no SUS.”

Bio-Manguinhos/Fiocruz/Bionovis, fabricante do medicamento

Considerações para além dos aspectos citados

Foram recebidas quatro contribuições a esse respeito na Consulta Pública, cujo teor é apresentado a seguir.

“Por ser feito através de via subcutânea, o Golimumabe trará benefícios para a logística de acesso ao tratamento em Estados maiores onde há locais distantes de centros de infusão.”

Profissional de saúde

“Reafirmar que nós especialistas precisamos que sejam incorporados todas as tecnologias disponíveis que foram aprovadas pela ANVISA para poder tratar adequadamente nossos pacientes. O uso de biológicos de forma precoce é imperativo para o controle da doença e redução de complicações ao longo do tempo, com consequente redução de custos e aumento na qualidade de vida dos pacientes..”

Profissional de saúde

“Outras justificativas para a incorporação do Golimumabe seriam:, ? é de uso subcutâneo o que favorece a auto aplicação e consequente melhor adesão ao tratamento?, ? por ser de uso subcutâneo, não necessita de centros ou unidades de infusão para ser administrado , ? mesmo sem termos números concretos, muitos relatos de vida real de diversas regiões do Brasil, nos mostram deficiência de centros de infusão públicos, levando pacientes que residem no interior a percorrer grandes distâncias para receber tratamento endovenoso, Para finalizar gostaríamos de argumentar que o Golimumabe possui PDP aprovada pelo Ministério da Saúde para atender 100% da demanda de Mercado e a mesma já encontra-se em execução desde setembro de 2020. Este seria mais um motivo para a incorporação desta medicação, sendo que em 2030 sua produção será 100% nacional., Mediante ao exposto, e a possibilidade do golimumabe ser mais um agente anti-tnf disponível, o GEDIIB entende que este imunobiológico é mais uma opção de tratamento para o paciente com retocolite moderada a grave que não apresenta resposta ao tratamento convencional, antes de considerar a colectomia total ao indivíduo portador de RCU. Diferente da recomendação inicial da CONITEC que considerou desfavorável a incorporação com a justificativa de não ver benefícios deste medicamento frente ao já disponível no SUS, reafirmamos que a opção de um segundo anti-tnf impactará de maneira positiva o tratamento dos pacientes com RCU no Brasil e vai de acordo com os posicionamentos internacionais descritos acima”

GEDIIB - Associação Brasileira de Doença de Crohn e Retocolite

“Consideramos de extrema importância pontuar que golimumabe tem em andamento uma Parceria para o Desenvolvimento Produtivo (PDP), cujo principal objetivo é a ampliação do acesso à população a medicamentos e produtos considerados estratégicos para o SUS, garantindo a autossuficiência nacional na sua produção e fortalecendo o Complexo Industrial da Saúde do País. A molécula já está incorporada para outras três indicações: artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante. Logo, seu processo de dispensação será mais ágil do que para outros medicamentos.”

Fundação Oswaldo Cruz

Contribuições de “experiência ou opinião”

Método de análise de dados qualitativo

Na análise de dados qualitativos de contribuições de experiência ou opinião no contexto da CP nº 106/2021, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do *software* de análise de dados qualitativos (SADQ) NVivo.

Análise

No contexto da Consulta Pública nº 106/2021, aberta pela Conitec entre 08/12/2021 e 27/12/2021, para participação no processo de avaliação do medicamento golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais, foram recebidas 729 contribuições de experiência ou opinião, sendo excluídos os formulários repetidos, totalizando 725 contribuições válidas de pessoas jurídicas (05 associações de pacientes; 0,6%) e de pessoas físicas (n=720; 99,4%), com a participação dos seguintes grupos: pacientes (n=391; 54,3%), familiares, amigos ou cuidadores de pacientes (n=127; 17,6%), profissionais de saúde (n=85; 11,9%) e interessados no tema (n=117; 16,2%).

Em sua maioria, as contribuições foram enviadas por pessoas do sexo feminino (n=573; 79,5%), brancas (476; 66,1%), com idade entre 30 e 49 anos (463; 64,1%) e oriundas da Região Sudeste (356; 44,9%) do país. A maior parte dos respondentes (n=683; 94,8%) manifestou-se favorável à incorporação do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais no SUS, sendo, portanto, contrária à decisão preliminar da Conitec.

De modo geral, as contribuições de experiência e opinião dos participantes da Consulta Pública remeteram às três dimensões temáticas centrais presentes na estrutura das questões do formulário, a saber: 1) pontos de vista sobre a incorporação da tecnologia avaliada; 2) experiência com outros medicamentos para o tratamento da condição de saúde; e 3) experiência com o medicamento avaliado (Figura 3).



Fonte: Conitec, CP nº 106/2021.

Figura 3. Síntese das dimensões temáticas presentes nas contribuições de experiência ou opinião à CP nº 106/2021.

Nas contribuições de experiência ou opinião, no que diz respeito à primeira dimensão temática “Opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada”, houve destaque para manifestações divergentes da recomendação preliminar da Conitec, que foi desfavorável à incorporação do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais no SUS.

Neste sentido, de modo geral, entre os argumentos mais frequentes favoráveis à incorporação da tecnologia apresentados pelos participantes destacaram-se: 1) o benefício de uma opção adicional de tratamento para os pacientes com retocolite ulcerativa, tendo em vista o controle da doença e, sobretudo, as situações de falha terapêutica a outras tecnologias; 2) o alto custo do medicamento avaliado, que se constituiria impeditivo ao acesso e inviabiliza a aquisição individual; 3) os benefícios clínicos para os pacientes, principalmente aqueles relacionados à melhora do quadro de saúde e da qualidade de vida; 4) a ampliação do rol de medicamentos para tratamento da doença disponíveis no SUS; 5) melhor adesão ao tratamento, considerando a facilidade de administração do medicamento (aplicação subcutânea), comparada às terapias infusionais, por exemplo; 6) a perspectiva de que o acesso ao medicamento se configura como um direito do paciente; 7) redução de gastos públicos e outros custos sociais com internações e afastamentos trabalhistas decorrentes do agravamento da doença; e 8) prevenção da judicialização. A respeito desses aspectos, observou-se uma convergência entre as opiniões de associações de pacientes e as dos diferentes segmentos que contribuíram como pessoas físicas.

Outra dimensão temática presente nas contribuições refere-se à predominância da alusão dos participantes da Consulta Pública à experiência com outros medicamentos para a retocolite ulcerativa. Ela foi mencionada especialmente por pacientes⁹. Com respeito a isso, os participantes referiram-se com mais frequência ao uso de mesalazina, infliximabe,

⁹ Cabe destacar que, no âmbito da CP nº 106, a experiência com outros medicamentos foi mencionada pelos participantes, inclusive nas respostas relacionadas à tecnologia avaliada. Desse modo, no contexto das contribuições, muitas opiniões em tese referentes às questões sobre o golimumabe foram relativas a experiências com outros medicamentos.

azatioprina, adalimumabe e vedolizumabe (Figura 4), citando como principais resultados positivos destas tecnologias os benefícios clínicos derivados do seu uso, tais como melhora ou controle dos sintomas e melhora da qualidade de vida.



Fonte: Conitec, CP nº 106/2021.

Figura 4. Frequência de outros medicamentos para retocolite ulcerativa com os quais os participantes da CP nº 106/2021 informaram ter tido experiência.

De outro lado, o conjunto de opiniões concernente aos resultados negativos e dificuldades atribuídas pelos respondentes ao uso dessas tecnologias envolve: 1) efeitos adversos, sendo os mais recorrentes queda de cabelo, cansaço, dor de cabeça, baixa imunidade, aumento de peso e inchaço; 2) baixa resposta ou falha terapêutica após determinado tempo de uso; 3) dificuldade de acesso aos medicamentos, o que, na concepção dos participantes, inclui a falta de medicamentos no SUS, o atraso na entrega dos medicamentos na rede pública e o alto custo das tecnologias. Na opinião dos respondentes, essas dificuldades de acesso afetam o controle e o tratamento da doença, em especial quando são consideradas as experiências recorrentes de falha terapêutica às tecnologias vivenciadas pelos pacientes com retocolite ulcerativa.

No que se refere à experiência com o golimumabe, a grande maioria dos participantes reportou não ter experiência com a tecnologia avaliada, o que de algum modo se reflete na baixa frequência do termo “golimumabe” no conteúdo das contribuições de experiência ou opinião nesta Consulta Pública (0,13%). Entre os respondentes que contribuíram nessa modalidade, 16 referiram ter tido experiência com o medicamento, sendo predominantemente profissionais de saúde (10), seguidos por pacientes (5) e cuidadores ou familiares (1).

Seguindo esse raciocínio e considerando que as contribuições sobre o uso da tecnologia vieram majoritariamente de profissionais de saúde, no que se refere aos resultados positivos e facilidades, foram destacados os benefícios clínicos, tais como: melhora no quadro de saúde e no controle dos sintomas, boa resposta terapêutica e melhora na qualidade de vida dos pacientes, além de melhor adesão ao tratamento, sobretudo atribuída à facilidade de administração da tecnologia avaliada, como ilustram trechos de opiniões dos participantes no Quadro 8.

Como resultados negativos e dificuldades referentes ao uso do golimumabe, houve destaque para as opiniões que salientaram os obstáculos relativos ao acesso dos pacientes ao medicamento, o que se fez representar nas opiniões que traziam elementos como o alto custo e a indisponibilidade da tecnologia no sistema público de saúde. Os efeitos

adversos foram outra dimensão apontada pelos participantes, mas de modo muito secundário no espectro das opiniões sobre o golimumabe, sendo apontadas com mais frequência as possíveis reações adversas vinculadas a alergias e reações locais à aplicação do medicamento (Quadro 8).

Quadro 8 – Trechos ilustrativos de contribuições de experiência e opinião sobre a avaliação do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais

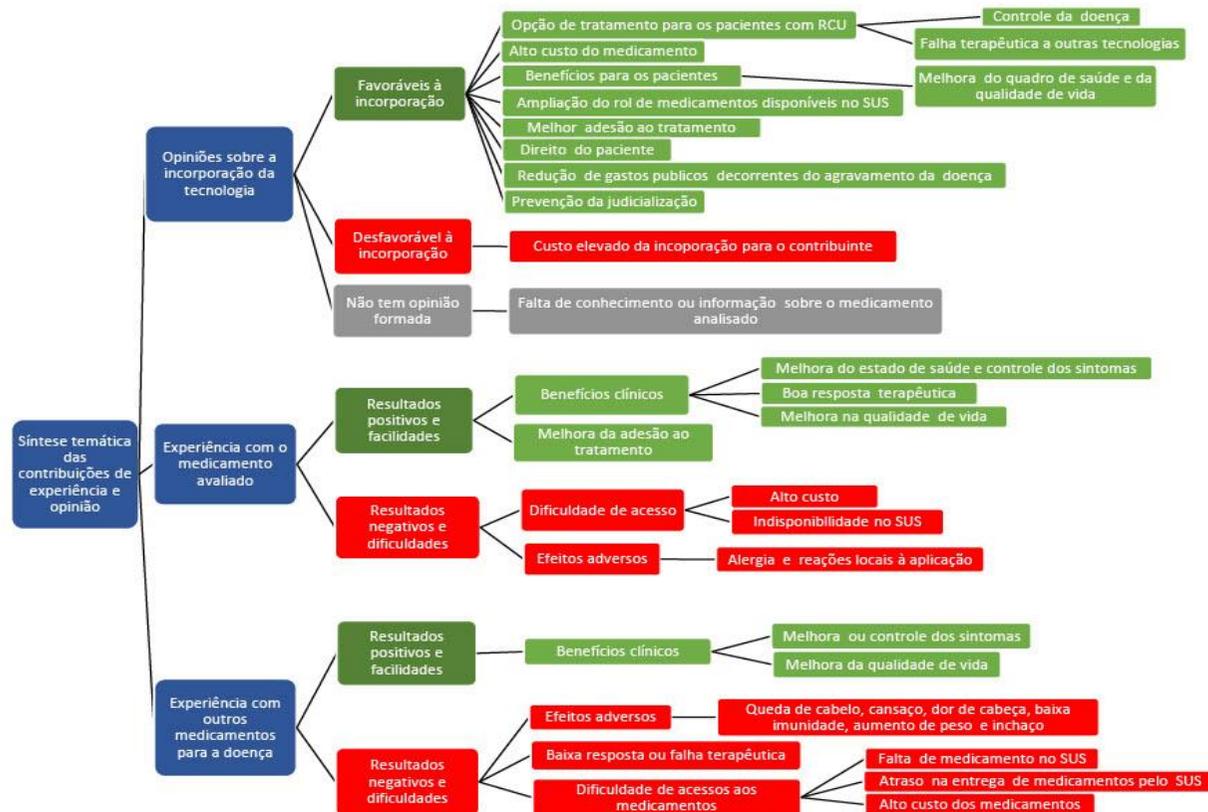
Dimensão temática		Trechos de contribuições de experiência e opinião sobre a avaliação do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais
Resultados positivos e facilidades	Boa resposta terapêutica	<p>Melhora no quadro de saúde e no controle dos sintomas</p> <p>“Melhora clínica e resposta endoscópica” (Profissional de saúde)</p> <p>“Resposta excelente, fácil aplicação (subcutânea), não tem efeitos colaterais durante infusões, e resposta clínica, endoscópica e laboratorial favoráveis.” (Profissional de saúde)</p> <p>“Remissão em paciente falhado”. (Profissional de saúde)</p>
	Melhora na qualidade de vida dos pacientes	<p>“Melhora da doença em curso, qualidade de vida ao paciente” (Profissional de saúde)</p> <p>“Resposta rápida da redução dos sintomas e dos marcadores inflamatórios da doença intestinal, muito útil também quando há associação com doença reumatológica.” (Profissional de saúde)</p> <p>“[...] Evita que o paciente se exponha tenho[sic] que ir a clínicas e hospitais, se ele pode aplicar em casa além de mais comodidade evita-se risco de contaminações oportunistas.” (Profissional de saúde)</p> <p>“O uso da seringa preenchida dificulta o uso, com a caneta é bem melhor e não há risco de perda por atingir vasos sanguíneos”. (Paciente)</p> <p>“Tive boa resposta no tratamento.” (Paciente)</p> <p>“Retocolite bem melhor e degenerações da espondilite controladas na medida do possível.” (Paciente)</p> <p>“Resposta rápida da redução dos sintomas e dos marcadores inflamatórios da doença intestinal, muito útil também quando há associação com doença reumatológica”. (Paciente)</p> <p>“Melhora de sintomas e qualidade de vida desde a primeira aplicação”.</p>
	Melhora na adesão ao tratamento	

			(Paciente) "Mudou minha vida" (Paciente)
Resultados negativos e dificuldades	Dificuldade de acesso ao medicamento	Alto custo	"[Dificuldade de] Acesso ao tratamento" (Profissional de saúde)
		Indisponibilidade de oferta no SUS	"Dificuldade ou impossibilidade de acesso à medicação". (Profissional de saúde) "Custo [do medicamento]" (Profissional de saúde) "Falta de distribuição pelo SUS". (Profissional de saúde)
	Efeitos adversos		"Alguns pacientes não respondem ao medicamento ou podem ter reações no local da aplicação (evento raro)". (Profissional de saúde) "Alergia". (Profissional de saúde) "Reações no local da aplicação". (Profissional de saúde)

Fonte: Conitec, CP nº 106/2021

Desse modo, na Consulta Pública nº 106/2021, as contribuições enfatizaram predominantemente as experiências ou opiniões sobre o uso de outros medicamentos para retocolite ulcerativa, destacando benefícios clínicos, efeitos adversos, baixa resposta, falha terapêutica e dificuldade de acesso a outras tecnologias para a doença. Quanto às opiniões ou experiências com o medicamento avaliado, ressalta-se que foram trazidas, em especial, por profissionais de saúde, sendo observadas menções aos benefícios clínicos e à dificuldade de acesso.

Essas opiniões ou experiências sobre o golimumabe e sobre outros medicamentos para retocolite ulcerativa articulam-se também à teia de sentidos produzidos pelos participantes no contexto das contribuições sobre a incorporação do medicamento, tendo como um dos eixos principais as questões da alternativa de tratamento e da falha terapêutica que atravessam, ainda que de formas distintas, a experiência de pacientes com retocolite ulcerativa, cuidadores, familiares e profissionais de saúde (Figura 5).



Fonte: Conitec, CP nº 106/2021.

Figura 5 - Mapa visual da análise qualitativa das contribuições de experiência ou opinião na Consulta Pública nº 106 - Golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais.

No geral, os participantes da CP que contribuíram nos formulários de contribuições de cunho “técnico-científico” e “experiência ou opinião” discordaram veementemente da recomendação preliminar da Conitec, que não recomendou a incorporação do golimumabe para tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais no SUS, apresentando argumentos e contrapondo-se, portanto, ao Relatório apresentado pelo grupo avaliador e as considerações e a recomendação do Plenário.

O volume de contribuições foi grande e principalmente os profissionais de saúde se expressaram e compartilharam suas experiências e argumentos técnicos e científicos acerca do uso do golimumabe no tratamento de pacientes com RCU. Da mesma forma, as entidades representativas dos pacientes com RCU, o demandante e as associações médicas também tiveram a oportunidade de expressar suas opiniões e assim fizeram.

Entre aqueles que contribuíram no formulário de experiência e opinião, como aspecto positivo ou facilidade, foi ressaltada possibilidade de se ter mais uma alternativa de tratamento e os benefícios clínicos para os pacientes. No que se refere aos aspectos negativos e dificuldades, foram destacados aspectos relacionados ao alto custo do medicamento, a dificuldade no acesso e a falha terapêutica.

Entre aqueles que contribuíram no formulário de cunho técnico-científico, os participantes, sobretudo aqueles que se identificaram como profissionais de saúde e como representante do demandante e da indústria que fabrica o medicamento, além dos comentários feitos nos formulários, sugeriram leitura de documentos e artigos que foram anexados ao formulário da CP.

Quanto aos documentos anexados no formulário de cunho técnico-científico, alguns artigos científicos já contemplados no PTC e outros tantos que não foram incluídos no PTC, pois não foram recuperados na revisão sistemática ou não atendiam aos critérios de elegibilidade e por isso, foram excluídos, foram sugeridos. Todos os documentos apresentados e os artigos sugeridos foram lidos na íntegra. Entretanto, os artigos não foram capazes de reduzir as incertezas quanto aos benefícios clínicos em termos de segurança e eficácia do medicamento, para a população de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais no SUS.

Por fim, conclui-se que as contribuições recebidas na CP sobre a possível incorporação do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais no SUS, evidenciaram de forma enfática o desejo de que este medicamento pudesse ser disponibilizado no SUS como mais uma opção terapêutica para esta população de pacientes e com potencial para reduzir os custos do tratamento da doença, uma vez que uma PDP no âmbito do Ministério da Saúde já está em curso no Brasil, com vistas a produção do medicamento pela Fiocruz/Biomanguinhos/Bionovis.

Contudo, embora o demandante/fabricante e todos aqueles que contribuíram nessa CP tenham apresentado seus argumentos contrários a recomendação preliminar da Conitec e algumas “novas” evidências em relação a segurança e a eficácia do medicamento para ratificar a superioridade do golimumabe em relação as outras alternativas disponíveis no SUS, inclusive, em termos de custo-efetividade, por não acrescentarem nada de diferente do que já havia sido demonstrado no PTC, além de não contribuírem para a discussão, não auxiliam na alteração da recomendação preliminar.

16. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário presentes na 105ª Reunião Ordinária, no dia 09 de fevereiro de 2022, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave, intolerantes ou que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais. Considerou-se a dificuldade de concluir acerca dos benefícios do tratamento com o golimumabe em comparação com os anticorpos monoclonais disponíveis no SUS e a ausência de contribuição que pudesse modificar a recomendação preliminar. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 703/2022.

17. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 23, DE 11 DE MARÇO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave, intolerantes ou que tiveram uma resposta inadequada às terapias convencionais.

Ref.: 25000.098672/2021-19, 0025685734.

A SECRETÁRIA 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 Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave, intolerantes ou que tiveram uma resposta inadequada às terapias convencionais.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

SANDRA DE CASTRO BARROS

18. REFERÊNCIAS

- 1- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population- based studies. *Lancet* (London, England). 2018 Dec;390(10114):2769–78.
- 2- Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet* (London, England). 2017 Apr;389(10080):1756–70.
- 3- Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2011 Nov;365(18):1713–25.
- 4- Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil. Diretriz sobre retocolite ulcerativa. 2019. 48 p.
- 5- Gasparini RG. Incidência e Prevalência de Doenças Inflamatórias Intestinais no Estado de São Paulo - Brasil. 2018; Disponível em: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/152905/gasparini_rg_dr_bot.pdf?s
- 6- Santos RM dos, Silva K dos S, Sandinha MR, Sá SPC, Santos AH dos, Carvalho ATP. Inflammatory Bowel Disease: Outpatient Treatment Profile. *Arq Gastroenterol*. 2017;54(2):96– 100.
- 7- Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr;12(4):205–17.
- 8- Edwards FC, Truelove SC. The Course And Prognosis of Ulcerative Colitis. *Gut*. 1963 Dec;4(4):299–315.
- 9- Costa LA, Mendes R, Campelo V, Miguel J, Parente L. Estudo Clínico-Epidemiológico Das Doenças Inflamatórias Intestinais No Estado Do Piauí. 2011;05:0–3.
- 10- Souza MM de, Belasco AGS, Aguilar-Nascimento JE de. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. *Rev Bras Coloproctol*. 2008;28(3):324–8.
- 11- Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011; 60(5):571-607.
- 12- Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn’s and Colitis*. 2008; 2(1):24-62.
- 13- National Clinical Guideline Centre (UK). Ulcerative Colitis: Management in Adults, Children and Young People [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Jun. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247597/>.
- 14- Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host–microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2012 Oct;491:119.
- 15- Bernstein CN, Forbes JD. Gut Microbiome in Inflammatory Bowel Disease and Other Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Inflamm Intest Dis*. 2017;2(2):116-123.
- 16- Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *J Gastroenterol* 2011; 46(4):479-86.
- 17- Sepehri et al. Microbial diversity of inflamed and noninflamed gut biopsy tissues un inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(6):675-83.
- 18- Mondot S, et al. Structural robustness of the gut mucosal microbiota is associated with Crohn’s disease remission after surgery *Gut* 2016;65:954–962
- 19- Kostic A, Ramnik X, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel diseases: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146(6):1489-99.
- 20- Persborn M. Studies of barrier function in patients with ulcerative colitis and pouchitis. *Clinical and Experimental Medicine*. 2011.
- 21- Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606–19.

- 22- Mahid SS1, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(11):1462-71.
- 23- Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18(3):481-96.
- 24- Andreia Filipa Quina R. *Doença Inflamatória Intestinal.* 2008.
- 25- Mendes RP. Avaliação do perfil evolutivo da retocolite ulcerativa em ambulatório de referência brasileiro para doenças intestinais no período de 20 anos. 2016.
- 26- Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis: Final report of a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041.
- 27- Monstad I, Hovde Ø, Camilla I, Moum BA. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis : results from population-based and observational studies. 2014;95–104.
- 28- Domènech E, Mañosa M, Cabré E. An overview of the natural history of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis.* 2014;32(4):320–7.
- 29- Larsen S. Extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, diagnosis, and management. *Annals of Medicine.* 2010;42:97-114.
- 30- Vavricka SR. Frequency and Risk Factors for Extraintestinal manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2011;106:110-9.
- 31- Barrie A. Treatment of Immune-mediated extraintestinal manifestations of Inflammatory Bowel disease with Infliximab. *Gastroenterol Clin N Am.* 2006;35:883-93.
- 32- Sieper J, Braun J, Rudwaleit M, Boonen A, Zink A. Ankylosing spondylitis: an overview. *Ann Rheum Dis.* 2002 Nov;61(suppl 3):iii8 LP-iii18.
- 33- Weimers P, Munkholm P. The Natural History of IBD: Lessons Learned. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2018;16(1):101–11.
- 34- Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jun;10(6):639–45.
- 35- Jewel Samadder N, Valentine JF, Guthery S, Singh H, Bernstein CN, Wan Y, et al. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: A Population-Based Study in Utah. *Dig Dis Sci.* 2017 Aug;62(8):2126–32.
- 36- Zhiqin W, Palaniappan S, Raja Ali RA. Inflammatory Bowel Disease-related Colorectal Cancer in the Asia-Pacific Region: Past, Present, and Future. *Intest Res.* 2014;12(3):194.
- 37- Söderlund S, Granath F, Broström O, Karlén P, Löfberg R, Ekbohm A, et al. Inflammatory Bowel Disease Confers a Lower Risk of Colorectal Cancer to Females Than to Males. *Gastroenterology.* 2010 May;138(5):1697-1703.e2.
- 38- Lopez-Sanroman A, Carpio D, Calvet X, Romero C, Cea-Calvo L, Julia B, et al. Perceived Emotional and Psychological Impact of Ulcerative Colitis on Outpatients in Spain: UC-LIFE Survey. *Dig Dis Sci.* 2017 Jan;62(1):207–16.
- 39- Falcão L, Martinelli V. Associação de doença inflamatória intestinal com ansiedade e depressão: avaliação dos fatores de risco. *GED gastroenterol endosc dig.* 2016;35(2):52–8.
- 40- Flores C, Calixto R, Francesconi CF. Inflammatory Bowel Disease: Low Impact on Scores of Quality of Life, Depression and Anxiety in Patients Attending a Tertiary Care Center in Brazil. *Gastroenterology.* 2015;144(5):S-653-S-654.
- 41- Dallaqua R. Qualidade de vida e capacidade funcional em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. 2015.
- 42- Yarlak A, Rubin DT, Panés J, Lindsay JO, Vermeire S, Bayliss M, et al. Burden of ulcerative colitis on functioning and well-being: A systematic literature review of the SF-36® Health Survey. *J Crohn's Colitis.* 2018;12(5):600–9.
- 43- Souza MM de, Barbosa DA, Espinosa MM, Belasco AGS. Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal. *Acta Paul Enferm.* 2011;24(4):479–84.

- 44- Hillson E, Dybicz S, Waters HC, Stuart B, Schaneman J, Dabbous O, et al. Health Care Expenditures in Ulcerative Colitis: The Perspective of a Self-Insured Employer. *J Occup Environ Med.* 2008 Aug;50(8):969–77.
- 45- Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, Heap G, Cummings F, Warren BF, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohn's Colitis.* 2010;4(4):431–7.
- 46- Bassi A, Dodd S, Williamson P, Bodger K. Cost of illness of inflammatory bowel disease in the UK: a single centre retrospective study. *Gut.* 2004 Oct;53(10):1471–8.
- 47- Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Apr;31(7):693–707.
- 48- Mehta F. Report: economic implications of inflammatory bowel disease and its management. *Am J Manag Care.* 2016 Mar;22(3 Suppl):s51-60.
- 49- Oussalah A, Evesque L, Laharie D, Roblin X, Boschetti G, Nancey S, et al. A multicenter experience with infliximab for ulcerative colitis: outcomes and predictors of response, optimization, colectomy, and hospitalization. *Am J Gastroenterol.* 2010 Dec;105(12):2617–25.
- 50- Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar;16(3):343-356.e3.
- 51- Golovics PA, Lakatos L, Mandel MD, Lovasz BD, Vegh Z, Kurti Z, et al. Does Hospitalization Predict the Disease Course in Ulcerative Colitis? Prevalence and Predictors of Hospitalization and Re- Hospitalization in Ulcerative Colitis in a Population-based Inception Cohort (2000–2012). *J Gastrointestin Liver Dis.* 2015 Sep;24(3):287–92.
- 52- de S. B. Fróes R, Carvalho ATP, Antonio AJ, de Barros Moreira AMH, Moreira JPL, Luiz RR, et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. *Eur J Heal Econ.* 2018;19(3):463–70.
- 53- Eliadou E, Day AS, Thompson-Fawcett MW, Gearry RB, Rowbotham DS, Walmsley R, Schultz M, Inns SJ; IBDNZ.; New Zealand Society of Gastroenterology. New Zealand Society of Gastroenterology Guidelines for the Management of Refractory Ulcerative Colitis. *N Z Med J.* 2015 Oct 16;128(1423):63-76.
- 54- National Institute For Health and Care Excellence. Guidelines. Ulcerative Colitis Management. 2018.
- 55- Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment. *Am Acad Fam Physicians.* 2007;76(9):1323–30.
- 56- Dan A, Boutros M, Nedjar H, Kopylov U, Afif W, Khalil MA, et al. Cost of Ulcerative Colitis in Quebec, Canada: A Retrospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Aug;23(8):1262–71.
- 57- Teixeira FV, Hosne RS, Sobrado CW. Management of ulcerative colitis: A clinical update. *J Coloproctology.* 2015;35(4):230–7.
- 58- Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil. Diretriz sobre retocolite ulcerativa. 2019. 48 p.
- 59- Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis.* 2017 Jul;11(7):769–84.
- 60- Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020 Apr;158(5):1450–61.
- 61- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. 2020.
- 62- Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979– 2011. *Gut.* 2014 Oct;63(10):1607–16.
- 63- Targownik LE, Singh H, Nugent Z, Bernstein CN. The Epidemiology of Colectomy in Ulcerative Colitis: Results From a Population-Based Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2012 Aug;107(8):1228–35.

- 64- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. PORTARIA No - 24, DE 10 DE SETEMBRO DE 2012. In: Diário Oficial da União. 2012. p. 1.
- 65- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. PORTARIA No 21, DE 24 DE MAIO DE 2016. In: Diário Oficial da União. 2016. p. 1.
- 66- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. PORTARIA No 14, DE 11 DE ABRIL DE 2016. In: Diário Oficial da União. 2016. p. 1.
- 67- Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs*. 2018 Oct;32(5):425–40.
- 68- Janssen-Cilag. Bula do medicamento - Simponi. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Simponi>.
- 69- Parente JML. Características demográficas e fenótipos clínicos das doenças inflamatórias intestinais no Nordeste do Brasil. Tese de Doutorado. Campinas; 2014.
- 70- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Aug;21(8):1982–92.
- 71- Ficagna, Guilherme Borgo et al. Quality of Life of Patients From a Multidisciplinary Clinic of Inflammatory Bowel Disease. *Arquivos de Gastroenterologia* [online]. 2020, v. 57, n. 01 [acesso em 27 ago 2021], pp. 8-12. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202000000-03>>. Epub 27 Feb 2020. ISSN 1678-4219.
- 72- Página Inicial do Cortellis - [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
- 73- Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
- 74- Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
- 75- Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: www.fda.gov.
- 76- Página Inicial do Nice – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>.
- 77- Página Inicial do CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>.
- 78- Página Inicial do SMC – Scottish Medicines Consortium [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/>.
- 79- Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em outubro de 2021. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>.
- 80- Teich N, et al. Golimumab in real-world practice in patients with ulcerative colitis; Twelve-month results. *World J Gastroenterol*; 2020; 26(21):2852-2863
- 81- Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, et al. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42: 504–514.
- 82- Detrez I, Dreesen E, Van Stappen T, et al. Variability in golimumab exposure: a ‘real-life’ observational study in active ulcerative colitis. *J Crohn’s Colitis* 2016; 10: 575–581.
- 83- Bosca-Watts MM, Cortes X, Iborra M, et al. Short-term effectiveness of golimumab for ulcerative colitis: observational multicenter study. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 10432–10439.
- 84- Taxonera C, Rodríguez C, Bertoletti F, et al. Clinical outcomes of golimumab as first, second or third anti-TNF agent in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2017; 23: 1394–1402

- 85- Tursi A, Allegretta L, Bucciante N, et al. Effectiveness and safety of golimumab in treating outpatient ulcerative colitis: a real-life, prospective, multicentre, observational study in primary inflammatory bowel diseases centers. *J Gastrointest Liver Dis* 2017; 26: 239–244.
- 86- Samaan MA, Pavlidis P, Johnston E, et al. Golimumab: early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres. *Frontline Gastroenterol* 2017; 8: 196–202.
- 87- Bossuyt P, Baert F, D’Heygere F, et al. Early mucosal healing predicts favorable outcomes, in patients with moderate to severe ulcerative colitis treated with golimumab: data from the real-life BE-SMART cohort. *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25: 156–162.
- 88- Probert CSJ, Sebastian S, Gaya DR, et al. Golimumab induction and maintenance for moderate to severe ulcerative colitis: results from GO-COLITIS (golimumab: a phase 4, UK, open label, single arm study on its utilization and impact in ulcerative colitis). *BMJ Open Gastroenterol* 2018; 5: 1–8.
- 89- O’Connell J, Rowan C, Stack R, et al. Golimumab effectiveness and safety in clinical practice for moderately active ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018; 30: 1019– 1026.
- 90- Mitrev N, Vande Castele N, Seow CH, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 1037–1053.
- 91- Khanna R, Sattin BD, Afif W, et al. Review article: a clinician’s guide for therapeutic drug monitoring of infliximab in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 447–459.
- 92- VandeCasteleN, FerranteM, VanAsscheG, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 148: 1320–1329.e3.
- 93- Feuerstein JD, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020; 158:1450-1461.
- 94- Raine, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *Journal of Crohn’s and colitis*. Accept Manuscript 2021.
- 95- De Brito CAA, et al. The most relevant Extraintestinal Manifestations of inflammatory Bowel Disease: A Multidisciplinary Approach. *J Gastroenterol Hepatology Res* 2021, 6:036.
- 96- Adedokun, et al. Immunogenicity of Golimumab and its Clinical Relevance in Patients with Ulcerative Colitis . *Inflamm Bowel Dis* 2019; 25:1532-1540
- 97- Thomas S, et al. Comparative Immunogenicity of TNF inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-analysis. *BioDrugs* 2015 29:241-258

Parecer Técnico-Científico

Golimumabe para tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais no SUS

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere ao parecer técnico-científico do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais, demandada pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), do Ministério da Saúde, e foi elaborado pelo Laboratório de Avaliação Econômica e Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LAETS/UNIRIO), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec , cujo objetivo é avaliar eficácia, efetividade e segurança do golimumabe, para a indicação solicitada.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: O golimumabe é eficaz e seguro, em comparação com infliximabe, vedolizumabe ou placebo, no tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave e tratados previamente com medicamentos convencionais?

População-alvo: Pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais.

Tecnologia: Golimumabe.

Comparador: Infliximabe ou vedolizumabe.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Buscou-se por revisões sistemáticas com meta-análise, meta-análise em rede e ensaios clínicos randomizados de fase III que avaliaram a eficácia e a segurança do golimumabe, em comparação com infliximabe, vedolizumabe ou placebo, no tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave e tratados previamente com medicamentos convencionais. Foram utilizados filtros para os desenhos de estudos elegíveis em cada base de dados adotada. Não foram utilizados filtros de idioma e data. As buscas eletrônicas foram realizadas em 28 de julho de 2021 nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MedLine via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE. Para a Cochrane, foram consideradas apenas as revisões sistemáticas. Após a realização das buscas nas bases de dados, 300 registros foram identificados. Foram removidas 49 duplicatas, totalizando 251 registros. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 42 estudos para leitura na íntegra. Ao final, nove estudos foram incluídos nesta revisão.

Síntese das evidências: O conjunto das evidências foi composto por quatro ensaios clínicos randomizados referentes aos estudos PURSUIT e sete revisões sistemáticas, sendo duas com meta-análise de comparação direta e cinco com meta-análise em rede (de comparação indireta). Evidências sugerem que pacientes que receberam golimumabe podem apresentar IBDQ médio significativamente maior do que os pacientes que receberam placebo^{30,54,56}. Regimes de tratamento com golimumabe utilizando 200/100 mg e 400/200 mg na fase de indução e 100 mg ou 50 mg na fase de manutenção não foram superiores ao tratamento com vedolizumabe^{51,57}. A taxa de remissão clínica na manutenção foi significativamente maior para golimumabe 100 mg (27,8%) em comparação com placebo (15,6%; $p=0,004$)^{30,56}. O golimumabe ficou na segunda posição do ranking SUCRA de indução da remissão clínica (0,68) e o infliximabe foi o primeiro (0,95)⁵⁸. Em relação a Resposta clínica na fase de indução, golimumabe 200/100 mg ou 400/200 mg foi melhor do que o placebo (51%, e 54,9%, respectivamente vs 30,3% tratados com placebo ($p<0,0001$)⁵⁷. O golimumabe foi melhor também na fase de manutenção^{30,57}. Golimumabe demonstrou superioridade em relação ao placebo na cicatrização da mucosa avaliada na semana seis (42,3% vs 28,7%)⁵⁷. Na fase de indução, embora superior ao placebo, golimumabe foi inferior ao infliximabe (OR 1,67; IC 95% 1,04-2,07)⁵⁹. Não foram observadas diferenças na proporção de pacientes com EADs entre os grupos analisados. A incidência de EADs graves foi de 3% no grupo golimumabe contra 6,1% no grupo placebo. Poucos pacientes descontinuaram o estudo devido a EADs, incluindo quatro (0,5%) tratados com golimumabe e três (0,9%) pacientes tratados com placebo⁵⁷. Eventos adversos graves foram observados em 7,7% dos pacientes tratados com placebo e 39% dos pacientes tratados com golimumabe 100/50 mg⁵⁶. No seguimento de longo prazo, 37,2% dos pacientes do grupo golimumabe descontinuaram o tratamento versus 83,3% no grupo placebo e a principal causa de descontinuação do tratamento no grupo golimumabe foram os EADs (10,9%) e o efeito terapêutico insatisfatório (7,4%)⁵⁵. Golimumabe 100 mg foi associado a taxa de EADs, taxa de infecção geral e taxa de descontinuação causada por EADs superior ao vedolizumabe 300 mg a cada oito semanas (OR 1,99 [IC 95% 1,10-3,59]), (OR 1,83 [IC 95% 1,06-3,17]) e (OR 3,58 [IC 95% 1,28-10,52]), respectivamente⁵¹. Na comparação entre golimumabe 100 mg vs infliximabe 3,5 mg, obteve-se um OR de 4,12 (IC 95% 0,74-38,17) e, em relação ao vedolizumabe, OR 1,27 (IC 95% 0,41-3,97). Na fase de indução, infecções graves foram reportadas em 0,5% dos pacientes do grupo tratado com golimumabe vs 1,8% no grupo tratado

com placebo. Nenhum paciente desenvolveu tuberculose ativa⁵⁷. Na fase de manutenção, infecções graves foram observadas em 1,9% dos pacientes tratados com placebo e 3,2% nos dois grupos tratados com golimumabe 100/50 mg⁵⁶. Durante a fase de extensão, as taxas de infecção foram maiores nos grupos tratados com golimumabe, e infecções graves foram mais prevalência entre os pacientes tratados com golimumabe 100 mg, com 2,65% (IC 95%; 1,86-3,67)⁵⁵. O risco de infecção em pacientes que receberam golimumabe na dose de 50 mg foi de 1,83 (IC 95%; 0,53-7,09) quando comparado ao infliximabe 3,5 mg e de 1,55 (IC 95%; 0,80-2,95) quando comparado ao infliximabe 5 mg⁴⁷. Casos de tuberculose foram reportados no estudo PURSUIT-M até a semana 54, envolvendo quatro pacientes, sendo três casos na forma ativa. Todos esses pacientes receberam corticoides antes da entrada na indução⁵⁷.

Qualidade da evidência (GRADE):

Qualidade de vida	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Remissão clínica na indução	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Resposta clínica na indução	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Resposta clínica na manutenção	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Evento adverso grave na indução	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Evento adverso grave na manutenção	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

4. CONTEXTO

Os biológicos com indicação para retocolite ulcerativa (RCU) atualmente disponíveis no Brasil são infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe e ustekinumabe. No SUS, as terapias biológicas reembolsadas incluem infliximabe (anti-TNF) e vedolizumabe (anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$)¹.

Para o tratamento da RCU, ampliar as opções de tratamento pode aumentar as chances de se postergar ou até mesmo evitar tratamentos mais invasivos, como a colectomia, uma vez que os medicamentos biológicos podem ajudar na cicatrização da mucosa. Nesse caso, sabe-se que o paciente apresenta menor risco de necessitar de procedimento cirúrgico, além de apresentar um curso clínico da doença mais favorável²⁻⁶.

Não obstante, os pacientes com RCU estão expostos a complicações pós-operatórias quando submetidos ao tratamento cirúrgico, como infecções, abscessos, deiscências de anastomose, infertilidade, disfunção sexual, entre outras. Por isso, evitar a colectomia torna-se uma questão da qual depende a qualidade de vida dos pacientes e a redução dos custos do SUS com a doença. Os medicamentos biológicos estão se mostrando cada vez mais capazes de modificar o paradigma de tratamento da RCU¹.

As manifestações extraintestinais são relativamente frequentes entre pacientes com DII e particularmente nos casos de RCU, resultando em significativa morbidade para os pacientes, às vezes muito mais do que a própria doença. Manifestações musculoesqueléticas são usualmente tratadas com uma combinação de fisioterapia, administração de corticosteroides, anti-inflamatórios e medicamentos com fator de necrose tumoral⁷.

Ocorre que, no PCDT vigente para RCU, para tratar manifestações extraintestinais, como as articulares do tipo I e II, a recomendação é para que se utilize sulfassalazina e anti-inflamatórios não esteroides (AINES). O uso de medicamentos biológicos não está contemplado no PCDT para essas manifestações¹, diferentemente dos PCDTs de artrite reumatoide⁸, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, nos quais, após falha do tratamento com medicamentos convencionais modificadores do curso da doença, o uso de medicamentos biológicos é recomendado^{9,10}.

O SUS disponibiliza atualmente para o tratamento de pacientes com RCU moderada a grave e Doença de Crohn, além do vedolizumabe, medicamento cuja via de administração é a intravenosa mas sem indicação para doenças articulares, o infliximabe, medicamento indicado não apenas para doenças inflamatórias crônicas, como a própria RCU e DC, como também para artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite anquilosante, sendo, portanto, a única opção de medicamento anti-TNF disponível no SUS para os pacientes que apresentam essas comorbidades¹.

O fato de o infliximabe ser um biológico cuja via de administração é a intravenosa, pode tornar seu uso do medicamento um procedimento complexo, além de invasivo demais, principalmente em se tratando de um medicamento biológico. Sendo assim, é razoável que a administração aconteça em ambiente hospitalar para que sejam garantidas as

condições mínimas de segurança para a realização do procedimento. Isso não faz acreditar que as formulações subcutâneas de dose fixa de medicamentos biológicos administrados pela via subcutânea, como é o caso do golimumabe SC da Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, pode, do ponto de vista da complexidade do procedimento, tornar viável a autoadministração do medicamento, inclusive, fora do ambiente hospitalar, conferindo maior autonomia e liberdade ao paciente¹.

Por ser um anti-TNF administrado por via subcutânea e já estar contemplado nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento de algumas doenças reumatológicas de importância clínica, o golimumabe se apresenta como mais uma opção eficaz e segura de terapia biológica, com ação no tratamento de manifestações musculoesqueléticas como artrite reumatoide, espondiloartrites e artrite psoriásica e com uma via de administração que facilita o cuidado do paciente com RCU no SUS¹¹⁻¹³.

Em consonância com a política de Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) do Ministério da Saúde (MS), o Bio-Manguinhos/FIOCRUZ tem estabelecido parcerias com instituições privadas nacionais e internacionais, objetivando transferir integralmente a tecnologia de produção de medicamentos, antes importados, para que se tornem de fabricação totalmente nacional. A PDP do golimumabe foi aprovada pelo MS, através da Portaria nº 731, em 26 de março de 2018, considerando Bio-Manguinhos/FIOCRUZ como empresa pública, além de Bionovis e Janssen como parceiros privados. A meta deste PDP é atender 100% da demanda de mercado¹⁴.

Em janeiro de 2021, Bio-Manguinhos/FIOCRUZ teve aprovado pela ANVISA o pedido de registro do golimumabe¹⁵. A previsão é que a transferência de tecnologia para a produção de golimumabe pelos laboratórios nacionais Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e Bionovis seja concluída até 2030, incluindo a célula-mestre do medicamento. Serão utilizados os mesmos critérios de produção e controle de qualidade do produto comercializado pela Janssen sob a marca comercial SIMPONI®. Cabe ressaltar que, desde 2020, as negociações de aquisição de golimumabe já são realizadas entre o laboratório público Bio-Manguinhos/FIOCRUZ e o Ministério da Saúde e, a partir de 2030, toda a produção será completamente nacionalizada¹⁵.

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento golimumabe SC para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais, visando avaliar sua incorporação ao Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Trata-se da solicitação da elaboração de estudos de avaliação da tecnologia por meio do documento enviado pela Bio-Manguinhos/FIOCRUZ, datado do dia 29 de junho de 2021, constante no processo 25000.098672/2021-19.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

A RCU caracteriza-se como um processo inflamatório crônico do reto e cólon¹⁶. A remissão clínica pode se estender por muito tempo. No entanto, a probabilidade de não ocorrer recidivas por dois anos é de apenas 20%¹⁵.

Em relação ao esquema terapêutico convencional, a falha pode variar de 20% a 50%. Nesses casos, o tratamento posterior disponível é infliximabe ou vedolizumabe, terapias biológicas atualmente reembolsadas no Sistema Único de Saúde^{1,17,18}.

Portanto, para pacientes com RCU moderada a grave que não obtêm sucesso com o tratamento de imunossuppressores e biológicos ou que tiveram perda de resposta ou foram intolerantes à terapia prévia com medicamentos convencionais, a alternativa disponível no SUS é a colectomia¹⁹⁻²¹. Nessas circunstâncias, disponibilizar o golimumabe pode ser mais uma alternativa à cirurgia. Porém, a questão é se o golimumabe é eficaz e seguro quando comparado ao placebo ou às terapias biológicas atualmente disponíveis no SUS, isto é, vedolizumabe e infliximabe (Tabela 4).

Tabela 4. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes adultos com RCU moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes a uma terapia
Intervenção (tecnologia)	Golimumabe SC
Comparador	Infliximabe, vedolizumabe ou placebo
Desfechos (outcomes)	Eficácia (taxa de resposta, remissão clínica e qualidade de vida relacionada à saúde), segurança (eventos adversos graves e não graves e infecções, incluindo tuberculose ativa)
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise, ensaios clínicos randomizados de fase III

Pergunta: Golimumabe SC é eficaz e seguro em comparação com infliximabe, vedolizumabe ou placebo no tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave e tratados previamente com medicamentos convencionais?

5.1 População

Pacientes adultos, de ambos os sexos e maiores de 18 anos, com RCU ativa moderada a grave que tiveram resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia prévia com medicamentos convencionais.

5.2 Intervenção

Golimumabe 200 mg administrados na forma de injeção subcutânea na Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2 e então 100 mg a cada quatro semanas para pacientes com peso corporal maior ou igual a 80 kg. Para pacientes com peso corporal abaixo de 80 kg, 200 mg na Semana 0, seguidos de 100 mg na Semana 2, conforme recomendado em bula²².

5.3 Comparador

Terapia com os biológicos disponíveis na mesma indicação no SUS: infliximabe e vedolizumabe. O placebo também foi considerado um comparador para a análise de eficácia e segurança do golimumabe.

5.4 Desfechos

A definição dos desfechos clínicos e sua relevância levou em consideração o fato de a RCU ser uma doença que afeta negativamente a qualidade de vida de uma proporção significativa de pacientes, induzindo importantes problemas psicológicos e impedindo-os de levar uma vida normal^{23,24}. Além disso, considerou-se que a resposta ao tratamento e a remissão da doença podem reduzir incapacidades e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Da mesma forma, a rápida e a efetiva cicatrização da mucosa pode ser um fator determinante na mudança do curso da história natural da doença, podendo ajudar a reduzir o risco de o paciente necessitar de colectomia ou postergar a realização desse procedimento, possibilitando um curso clínico da doença mais favorável.

Portanto, os desfechos clínicos de segurança, avaliados como eventos adversos graves e não graves (desfechos primários em alguns estudos), incluindo infecções e tuberculose ativa, assim como os desfechos de eficácia, avaliados como taxa de resposta clínica, taxa de remissão (desfechos primários) e qualidade de vida relacionada à saúde, avaliado pelo score IBDQ (desfecho secundário) foram considerados como tendo o mesmo grau de relevância na análise.

5.5 Tipos de estudo

Buscou-se por revisões sistemáticas com meta-análise, meta-análise em rede e ensaios clínicos randomizados de fase III que avaliaram a eficácia e a segurança do golimumabe subcutâneo, em comparação com infliximabe, vedolizumabe ou placebo, no tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave com falha nos tratamentos previamente realizados com medicamentos convencionais.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foram realizadas buscas eletrônicas em 28 de julho de 2021 nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, Medline via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e EMBASE. Para a Cochrane, foram consideradas apenas as revisões sistemáticas.

Foram utilizados filtros para os desenhos de estudos elegíveis em cada base de dados adotada. Não foram utilizados filtros de idioma e data. Adicionalmente, foram conduzidas buscas complementares em *websites* de agências nacionais e internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados.

6.1 Termos de busca e bases de dados

Para a identificação dos descritores e termos livres que compuseram as estratégias de busca (Quadro 6) foram consultados os vocabulários controlados *Medical Subject Headings* (MeSH), Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Embase Subject Headings* (Emtree).

O Quadro 9 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 9. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	(((((Golimumab[tw] OR Simponi[tw] OR CNTO 148[tw]) AND (Infliximab[mh] OR Infliximab[tw] OR Renflexis[tw] OR Inflectra[tw] OR Remicade[tw] OR Flixabi[tw] OR Avakine[tw] OR Avsola[tw] OR Ixifi[tw] OR Remsima[tw] OR Zessly[tw] OR ABP710[tw] OR GP1111[tw] OR PF-06438179[tw] OR Vedolizumab[tw] OR Entyvio[tw] OR MLN02[tw] OR MLN0002[tw] OR LDP02[tw] OR Placebos[mh] OR Placebo[tw]))) AND (Colitis, Ulcerative[mh] OR Ulcerative Colitis[tw] OR Ulcerative Rectocolitis[tw] OR Colitis Gravis[tw] OR Idiopathic Proctocolitis[tw])) AND (Systematic[sb] OR Systematic Review[pt] OR Systematic Reviews as Topic[mh] OR Systematic Review*[tw] OR Meta-Analysis as Topic[mh] OR Metaanalysis[tw] OR Meta-Analysis[tw] OR Clinical Trial, Phase III[pt] OR Clinical Trials, Phase III as Topic[mh] OR Phase 3[tw] OR Phase III[tw]))	53
EMBASE	('golimumab'/exp OR 'cnto 148':ti,ab,kw OR 'cnto148':ti,ab,kw OR 'golimumab':ti,ab,kw OR 'simponi':ti,ab,kw OR 'simponi aria':ti,ab,kw) AND ('infliximab'/exp OR 'abp 710':ti,ab,kw OR 'abp710':ti,ab,kw OR 'avakine':ti,ab,kw OR 'avsola':ti,ab,kw OR 'flixabi':ti,ab,kw OR 'gp 1111':ti,ab,kw OR 'gp1111':ti,ab,kw OR 'inflectra':ti,ab,kw OR 'infliximab':ti,ab,kw OR 'ixifi':ti,ab,kw OR 'pf06438179':ti,ab,kw OR 'pf6438179':ti,ab,kw OR 'remicade':ti,ab,kw OR 'remcima':ti,ab,kw OR 'renflexis':ti,ab,kw OR 'revellax':ti,ab,kw OR 'ta650':ti,ab,kw OR 'zessly':ti,ab,kw OR 'vedolizumab'/exp OR 'entyvio':ti,ab,kw OR 'ldp 02':ti,ab,kw OR 'ldp02':ti,ab,kw OR 'mln 0002':ti,ab,kw OR 'mln 02':ti,ab,kw OR 'vedolizumab':ti,ab,kw OR 'placebo'/exp OR 'placebo':ti,ab,kw OR 'placebos':ti,ab,kw) AND ('ulcerative colitis'/mj OR 'chronic ulcerative colitis':ti,ab,kw OR 'colitis ulcerativa':ti,ab,kw OR 'colitis ulcerosa':ti,ab,kw OR 'colitis ulcerosa chronica':ti,ab,kw OR 'colitis, ulcerative':ti,ab,kw OR 'colitis, ulcerous':ti,ab,kw OR 'ulcerative colitis':ti,ab,kw OR 'ulcerative procto colitis':ti,ab,kw OR 'ulcerative proctocolitis':ti,ab,kw OR 'ulcerous colitis':ti,ab,kw OR 'ulcerative rectocolitis':ti,ab,kw) AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic':ti,ab,kw OR 'systematic review':ti,ab,kw OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)':ti,ab,kw OR 'systematic reviews':ti,ab,kw OR 'systematic reviews as topic':ti,ab,kw OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta':ti,ab,kw OR 'meta analysis':ti,ab,kw OR 'meta-analysis':ti,ab,kw OR 'metaanalysis':ti,ab,kw OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)':ti,ab,kw OR 'meta-analysis as topic':ti,ab,kw OR 'metaanalyses':ti,ab,kw OR 'phase 3 clinical trial'/exp OR 'clinical trial, phase 3':ti,ab,kw OR 'phase 3 clinical study':ti,ab,kw OR 'phase 3 clinical trial':ti,ab,kw OR 'phase 3 study':ti,ab,kw OR 'phase 3 trial':ti,ab,kw OR 'phase iii clinical study':ti,ab,kw OR 'phase iii clinical trial':ti,ab,kw OR 'phase iii study':ti,ab,kw OR 'phase iii trial':ti,ab,kw OR 'phase 3 clinical trial (topic)'/exp OR 'clinical trials, phase iii':ti,ab,kw OR 'clinical trials, phase iii as topic':ti,ab,kw OR 'phase 3 clinical trial (topic)':ti,ab,kw OR 'phase iii clinical trials':ti,ab,kw OR 'phase iii clinical trials as topic':ti,ab,kw) AND [embase]/lim	243

The Cochrane Library	(golimumab OR simponi OR cnto148) AND (infliximab OR infliximabe OR renflexis OR inflectra OR remicade OR flixabi OR avakine OR avsola OR ixifi OR remsima OR zessly OR abp710 OR gp1111 OR pf06438179 OR vedolizumab OR vedolizumabe OR entyvio OR mln02 OR mln0002 OR ldp02 OR placebo*) AND ("Colitis, Ulcerative" OR "Ulcerative Colitis" OR "Ulcerative Rectocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "Idiopathic Proctocolitis")	1
BVS/LILACS	(golimumab OR simponi OR cnto148 OR golimumabe) AND (infliximab OR infliximabe OR renflexis OR inflectra OR remicade OR flixabi OR avakine OR avsola OR ixifi OR remsima OR zessly OR abp710 OR gp1111 OR pf06438179 OR vedolizumab OR vedolizumabe OR entyvio OR mln02 OR mln0002 OR ldp02 OR placebo*) AND ("Colitis, Ulcerative" OR "Ulcerative Colitis" OR "Ulcerative Rectocolitis" OR "Colitis Gravis" OR "Idiopathic Proctocolitis" OR "Colite Ulcerativa" OR "Retocolite Ulcerativa" OR "Colite Grave" OR "Proctocolite Idiopática" OR "Colitis Ulcerosa" OR "Colitis Grave" OR "Proctocolitis Idiopática") AND (systematic OR "Systematic Review" OR "Systematic Reviews" OR "Meta-Analysis" OR metaanalysis OR phase 3 OR phase iii OR "Revisão Sistemática" OR sistemática OR "Revisões Sistemáticas" OR "Meta-Análise" OR metaanálise OR fase 3 OR fase iii OR "Revisión Sistemática" OR "Revisiones sistemáticas" OR metanálisis) AND (db:("LILACS"))	3
Total		300

6.2 Seleção de estudos

Critérios de inclusão: Foram incluídos estudos envolvendo pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave que falharam no tratamento convencional e foram posteriormente tratados com golimumabe e comparados com aqueles tratados com infliximabe, vedolizumabe ou placebo, analisados a partir dos desfechos de eficácia (resposta clínica, cicatrização da mucosa, remissão e qualidade de vida relacionada à saúde) e de segurança (infecções e eventos adversos). Apenas as revisões sistemáticas com meta-análises, meta-análises em rede, revisões sistemáticas guarda-chuva de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados de fase III foram incluídos.

Critérios de exclusão: Foram excluídos estudos *in vitro*, artigos de revisão que não tenham feito comparações ou que não tenham sido sistemáticas, análises *post-hoc*, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos que analisaram resultados agrupados de RCU e outras DII ou de golimumabe com outros tratamentos adjuvante ou que compararam golimumabe a outros tratamentos não disponíveis no SUS ou sem registro na Anvisa.

Após a realização das buscas nas bases de dados, 300 registros foram identificados. Foram removidas 49 duplicatas, totalizando 251 registros. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 42 estudos para leitura na íntegra. Ao final, onze estudos foram incluídos nesta revisão (Figura 3).

O processo de organização, triagem, seleção e elegibilidade dos artigos recuperados foi realizado com o auxílio do aplicativo/*website online* gratuito *Rayyan Intelligent Systematic Review*²⁵. Os artigos foram avaliados por dois revisores na fase de leitura de título e resumo e as divergências foram resolvidas por consenso. Na fase de leitura em texto completo, as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor.

A Figura 6 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos de acordo com o *Prisma Flow*.

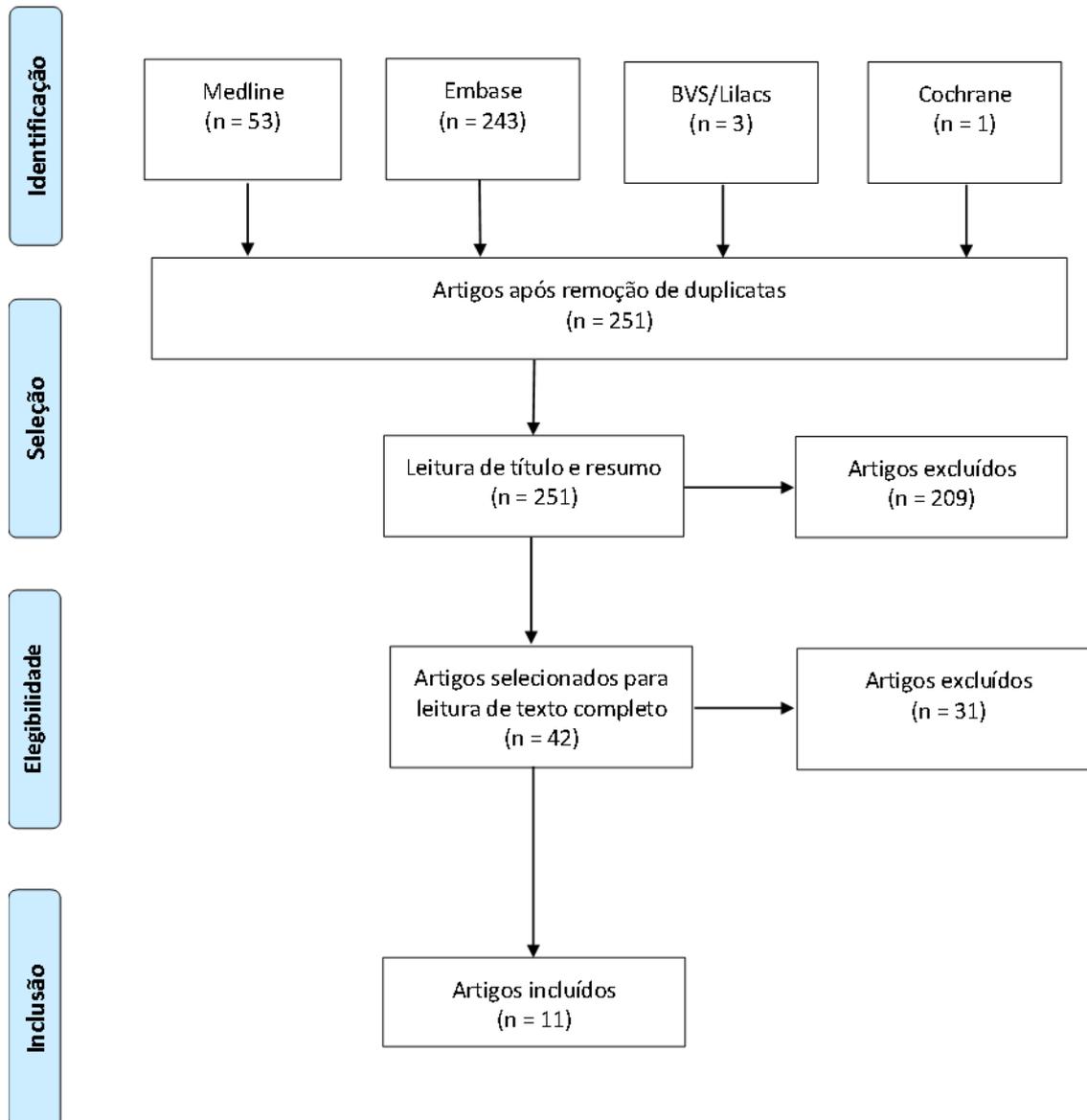


Figura 6. Fluxograma da seleção dos estudos.

Durante a leitura completa dos artigos selecionados, todos os estudos que não se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram excluídos. A relação dos artigos excluídos, com nome do autor principal e o ano da publicação, encontra-se listada no Quadro 10, juntamente com os motivos da exclusão.

Quadro 10. Autor e ano dos artigos excluídos e motivo da exclusão.

Autor/ano	Motivo
Acher, 2016	Fora do escopo
Adedokun, 2020	Fora do escopo
Allocca, 2016	Revisão sem meta-análise
Bonovas, 2018	Revisões sistemáticas mais recentes já publicadas e incluídas
Blonski, 2014	Revisão sem meta-análise
Cohen, 2014	Revisão sem meta-análise
Côte-Daigneault, 2015	Revisão sem meta-análise
Cunningham, 2019	Revisão sem meta-análise
Danese, 2014 ²⁶	Revisões sistemáticas mais recentes já publicadas e incluídas
Ford, 2013 ²⁷	Dados agrupados
Furfaro, 2015 ²⁸	Revisão sem meta-análise
Galván-Banqueri, 2015 ²⁹	Revisões sistemáticas mais recentes já publicadas e incluídas
Holubar, 2015 ³²	Revisão sem meta-análise
Kokkinidis, 2017 ³³	Revisão sem meta-análise
Lowenberg, 2014 ³⁴	Revisão sem meta-análise
Mei, 2015 ³⁵	Revisões sistemáticas mais recentes já publicadas e incluídas
Močko, 2016 ³⁶	Dados agrupados
Mozaffari, 2014 ³⁷	Revisão sem meta-análise
Nigam, 2021 ³⁸	Fora do escopo
Paschos, 2018 ³⁹	Fora do escopo
Petryszyn, 2020 ⁴⁰	Análise econômica na perspectiva da Polônia
Rutgeers, 2015 ⁴¹	Avaliou golimumabe administrado apenas pela via intravenosa
Song, 2014 ⁴²	Dados agrupados
Stidham, 2014 ⁴³	Revisões sistemáticas mais recentes já publicadas e incluídas
Wheat, 2017 ⁴⁴	Dados agrupados
Williams, 2014 ⁴⁵	Dados agrupados
Zhou, 2021 ⁴⁶	Fora do escopo
Shah, 2017 ⁴⁷	Resultados da revisão já reportados no estudo PURSUIT-M
Singh, 2018 ⁴⁸	Versão atualizada (2020) já incluída
Thorlund, 2015 ⁴⁹	Revisões sistemáticas mais recentes já publicadas e incluídas
Welty, 2020 ⁵⁰	Fora do escopo

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, no Quadro 11, são apresentados e caracterizados, de forma resumida, os onze estudos selecionados para a análise conduzida neste Relatório. Foram extraídas e sumarizadas as principais informações acerca da origem e do desenho do estudo, da população analisada e a duração do estudo, intervenção e comparadores, desfechos de interesse e resultados encontrados.



Quadro 11. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada.

Estudo/Desenho do estudo/Origem	População*/ Duração do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
Hibi et al, 2017 ³⁰ PERSUIT-JECR (NCT01863771) ECR Japão	Pacientes japoneses adultos com RCU moderada a grave virgens de tratamento com biológicos	GOL SC 100 mg vs PLA	Eficácia: resposta clínica até a semana 54; remissão e cicatrização da mucosa e qualidade de vida IBDQ Segurança: eventos adversos	Entre os pacientes que responderam ao tratamento na fase de indução, 56,3% no grupo golimumabe mantiveram resposta clínica até a semana 54 vs 19,4% no grupo placebo. Entre os pacientes tratados com golimumabe, 50% dos pacientes tratados com golimumabe alcançaram remissão clínica tanto na semana 30 quanto na 54, contra apenas 6,5% no grupo tratado com placebo. Da mesma forma, 59,4% no grupo golimumabe apresentaram cicatrização de mucosas contra 16,1% no grupo placebo. A incidência de eventos adversos relacionados aos tratamentos foi de 96,9% no grupo golimumabe e 71% no grupo placebo.
Hibi et al, 2021 ³¹ Meta-análise em rede Japão	Pacientes adultos com RCU moderada a grave virgens de tratamento com biológicos	GOL SC (100 mg) vs IFX (5 mg/kg) vs ADA SC (40, 80 160 mg) vs PLA	Eficácia: resposta e remissão clínica e cicatrização de mucosa nas fases de indução e manutenção	Pacientes que receberam IFX e VDZ tiveram maior chance de indução e remissão. O OR para resposta clínica associado ao IFX foi de OR: 2,12 (IC 95%: 1,26-3,54) e para o VDZ OR: 2,10 (IC 95%: 1,04-4,42). Da mesma forma, as chances de remissão clínica foram significativamente maiores com IFX (OR, 2,35; IC 95%: 1,31-4,08) e com VDZ (OR, 2,32; IC 95%: 1,05-5,16). Em comparação com placebo, a chance de cicatrização da mucosa foi significativamente maior com ADA e IFX, com OR de 1,86 (IC 95%: 1,02-3,40) e 2,24 (IC 95%: 1,26-3,97), respectivamente. Não houve diferença entre ADA e placebo em relação a resposta e remissão clínica sustentadas. A chance de resposta clínica sustentada para GOL foi OR: 5,13 (IC 95%: 1,54-22,16) e com VDZ OR: 3,84 (IC 95%: 1,48-10,69). As chances de remissão clínica sustentada foram significativamente maiores com GOL (OR, 6,44; IC 95%: 1,64-32,53) e com VDZ (OR, 4,68; IC 95%: 1,57-14,62).
Jairath et al, 2021 ⁵¹ Meta-análise em rede EUA	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	VDZ (300 mg), ADA (180/60 mg) vs GOL SC (100/50 mg).	Eficácia: resposta e remissão clínica e melhoria endoscópica na indução (6, 8, ou 10 semanas) e resposta e remissão clínica na manutenção após um ano (52, 54, ou 60 semanas) Segurança: Infecção	Em comparação com VDZ 300 mg, ADA 160/80 mg foi associado a menos remissão clínica (OR: 0,69; IC 95%: 0,54-0,88) e IFX 5 mg/kg foi associado a mais remissão clínica (OR: 1,67; IC 95%: 1,16-2,42) e resposta clínica (OR: 1,63; IC 95%: 1,15-2,30). ADA 40 mg (OR: 0,62; IC 95%: 0,45-0,86) e GOL 50 mg (OR: 0,55; IC 95%: 0,32-0,95) tiveram taxas de remissão clínica significativamente mais baixas durante manutenção em comparação ao VDZ 300 mg.
Kawalec et al, 2014 ⁵² Revisão sistemática e meta-análise Polônia	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	GOL SC (400/50 mg) vs PLA	Eficácia: resposta e remissão clínica na indução (6 a 12 semanas)	O GOL foi significativamente mais eficaz do que placebo em relação à porcentagem de pacientes com resposta clínica e cicatrização da mucosa na fase de indução (RR: 1,69; IC 95%: 1,41-2,03). Remissão clínica na indução (RR: 1,95; IC 95%: 0,81-4,68). A segurança destes dois agentes foi comparável ao placebo durante o tratamento (p > 0,05).
Kawalec et al, 2016 ⁵³ Meta-análise em rede Polônia	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	GOL SC (200/50 mg) vs ADA (160/40 mg) e IFX (5 mg/kg)	Eficácia: resposta e remissão clínica na indução (6 a 8 semanas) e na manutenção (52 a 54 semanas) Segurança: EADs graves durante a manutenção (52 a 54 semanas)	Nenhuma diferença estatisticamente significativa na resposta e remissão clínica entre IFX e GOL na indução. Indução: resposta clínica IFX (5 mg) vs GOL (200/100 mg) RR: 1,18 (IC 95%: 0,88-1,59); remissão clínica IFX vs GOL RR: 1,34 (IC 95%: 0,51-3,52). Manutenção: resposta clínica IFX vs GOL (100 mg) RR: 1,44 (IC 95%: 0,87-2,36); remissão clínica RR: 1,23 (IC 95%: 0,64-2,33).

				Os EADs graves foram significativamente mais frequentes com uma dose de manutenção de 100 mg de GOL em comparação ao IFX. EADs: IFX (5 mg) vs GOL (100 mg) RR: 0,96 (IC 95%: 0,81-1,14) EADs graves RR: 0,41 (IC 95%: 0,19-0,87).
LeBlanc et al, 2015 ⁵⁴ Revisão sistemática e meta-análise Canadá	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	GOL SC (200/100 e 400/200 mg) vs PLA	Eficácia: qualidade de vida (IBDQ) em 6 semanas	Os pacientes que receberam uma dose de GOL 200/100 mg ou 400/200 mg tiveram pontuação média IBDQ significativamente mais alta do que os pacientes placebo na semana 6 (DM: 12,20; IC 95%: 6,52-17,88 e DM: 12,10; IC 95%: 6,40-17,80, respectivamente).
Reinisch et al, 2018 ⁵⁵ PURSUIT-M Extensão de ECR Reino Unido	Pacientes adultos com RCU moderada a grave (seguimento de três anos)	GOL SC (50 mg e 100 mg) vs PLA.	Taxa de descontinuação; EADs (especialmente hepatotoxicidade) e ativação da TB. O estudo acompanhou pacientes que finalizaram o estudo PURSUIT-M (em tratamento com placebo ou golimumabe) e receberam a continuação do tratamento até a semana 212.	A interrupção do tratamento foi maior no grupo placebo (83,3% vs 37,2 no GOL). No grupo GOL, 10,9% interromperam devido a EADs e 7,4% por efeito terapêutico insatisfatório. A incidência de EADs foi similar entre os grupos, mas numericamente maior no grupo GOL 100 mg (211,45; IC 95%: 203,78-219,32). O EAD mais reportado pelos pacientes foi piora da RCU, maior no grupo GOL 100 mg (26,9%). A incidência de infecção foi maior no grupo GOL 100 mg (67,37; IC 95%: 63,07-71,88) vs placebo (38,87; IC 95%: 27,89-52,73). A incidência de EADs graves foi maior no grupo GOL 100 mg (10,23; IC 95%: 8,60-12,08 vs 9,48; IC 95%: 4,55-17,43) que no grupo placebo. Foram reportadas nove mortes – uma no grupo placebo, uma no grupo GOL 50 mg e sete no grupo GOL 100 mg, mas nenhuma foi associada aos tratamentos recebidos.
Sandborn et al, 2014 ⁵⁶ PURSUIT-M (NCT00488631) ECR Multicêntrico	Pacientes adultos com RCU moderada a grave (seguimento de 52 semanas)	GOL SC (100/50) mg vs PLA.	Eficácia: resposta e remissão clínica e cicatrização de mucosa Segurança: EADs graves, infecção e tuberculose	Resposta clínica foi mantida até a semana 54 em 47% no grupo GOL 50 mg, 49,7% no GOL 100 mg e 31,2% no grupo placebo (p = 0,010 e p < 0,001, respectivamente). Proporção maior no grupo GOL 100 mg (42,4%) estava em remissão clínica e teve cicatrização de mucosas até a semanas 54 vs 26,6% no placebo. As porcentagens de eventos adversos graves foram 7,7%, 8,4% e 14,3% entre os pacientes que receberam placebo, 50 mg ou 100 mg de golimumabe, respectivamente. As porcentagens de infecções graves foram 1,9%, 3,2% e 3,2%, em pacientes que receberam placebo, golimumabe 50 mg e 100 mg, respectivamente. Entre todos os pacientes que receberam GOL no estudo, três morreram (de sepse, tuberculose e insuficiência cardíaca, todos em pacientes que receberam 100 mg) mas nenhuma foi associada aos tratamentos recebidos, e quatro desenvolveram tuberculose ativa.
Sandborn et al, 2014 ⁵⁷ PURSUIT-SC (NCT00487539) ECR Multicêntrico	Pacientes adultos com RCU moderada a grave (seguimento de 6 semanas)	GOL SC (400/200 mg e 200/100 mg) vs PLA	Eficácia: resposta e remissão clínica, cicatrização de mucosa e qualidade de vida (IBDQ) Segurança: EADs e infecção grave	Na fase 3, as taxas de resposta clínica foram de 51% (GOL 200/100 mg) e 54,9% (GOL 400/200 mg) vs 30,3% no grupo placebo. Taxas de remissão e cura de mucosas e mudanças médias nas pontuações do IBDQ foram significativamente maiores em ambos os grupos GOL contra o grupo placebo: GOL 400/200 mg (17,9%) e GOL 200/100 mg (17,8%) vs placebo (6,4%). Para ambas as doses, p < 0,0001. Cicatrização de mucosa no grupo GOL 400/200 mg foi de 45,1% (p = 0,0014), no GOL 200/100 mg, de 42,3% (p < 0,0001) vs 28,7% no placebo. A mudança média no IBDQ no grupo GOL 200/100 mg foi de 27 ± 33,72 vs 26,9 ± 34,28 no GOL 400/200 mg e 14,8 ± 31,24 no placebo. A taxa de EADs graves foi 6,1% no grupo placebo e 3% no grupo GOL e enquanto a taxa de infecção grave foi de 1,8% no grupo placebo e 0,5% no GOL.
Singh et al, 2020 ⁵⁸	Pacientes adultos com RCU moderada a grave	IFZ (5 mg/kg), GOL SC (200/100 mg), VDZ (300 mg)	Eficácia: remissão clínica e melhoria endoscópica	Em pacientes virgens de tratamento com biológicos, o IFX foi classificado como o melhor para indução de remissão clínica (OR vs placebo, 4,07; IC 95%: 2,67-6,21; SUCRA, 0,95) e melhoria endoscópica (SUCRA, 0,95). O OR de GOL vs placebo foi de 1,74 (IC 95%: 1,25-2,41), GOL vs ADA foi de 1,10 (IC 95%:

Revisão sistemática e meta-análise em rede EUA	virgens de tratamento com biológicos		Segurança: EADs graves e infecções	0,71-1,71) e GOL vs IFX foi de 0,52 (IC 95% 0,33-0,83). O VDZ tinha o menor risco de infecções (SUCRA, 0,81), seguido pelo UTK (SUCRA, 0,63). O OR de EAD associado ao uso de GOL foi de 1,31 (IC 95%: 0,76-2,25) em relação ao ADA; 1,33 (IC 95%: 0,72-2,45) em relação ao IFX e de 1.62 (IC 95%: 1,01-2,62) em relação ao placebo.
Trigo-Vicente et al, 2018⁵⁹ Meta-análise em rede Espanha	Pacientes adultos com RCU moderada a grave virgens de tratamento com biológicos	IFX (5 mg/kg), GOL SC (200/50 mg), VDZ (300 mg)	Eficácia: remissão clínica e cicatrização da mucosa na indução e na manutenção Segurança: EADs graves e infecções graves	IFX foi o biológico com maior eficácia na fase de indução, com dose de 5 mg/kg (OR: 4,15; IC 95%: 2,96-5,84) ou 3,5 mg/kg (OR: 4,07; IC 95%: 1,76-9,81). Para remissão clínica, IFX 5 mg/kg também foi mais eficaz em 21,7% das simulações. Para cicatrização de mucosas na indução, todos os medicamentos foram superiores ao placebo, e o IFX foi superior ao golimumabe (OR: 1,67; IC 95%: 1,04-2,07). No tratamento de manutenção, todos os medicamentos foram superiores ao placebo, e o VDZ foi o mais eficaz (OR: 3,84; IC 95%: 2,13-7,15). Em relação à cicatrização de mucosa, IFX (OR: 3,81; IC 95%: 2,13-6,97) e VDZ (OR: 4,35; IC 95%: 2,48-7,79) apresentaram os melhores resultados.

Legenda: DM= Diferença média; RCU=retocolite ulcerativa; PLA= Placebo; GOL=golimumabe; VDZ=vedolizumabe; IFX=infliximabe; ADA=adalimumabe; UTK=ustequinumabe; IBDQ=*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (utilizado para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde); EAD=eventos adversos; ECR=ensaio clínico randomizado; EUA=Estados Unidos da América; IC95%= intervalo de confiança 95%; SC= Subcutâneo. Nota: * população de pacientes adultos maiores de 18 anos de idade.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com o recomendado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde⁶⁰, a avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados foi realizada por meio da ferramenta proposta pela Cochrane para ensaios clínicos randomizados versão 2 – *Risk of Bias* (RoB 2)⁸⁹ enquanto as revisões sistemáticas foram avaliadas pela ferramenta *Risk of Bias in systematic reviews* (ROBIS)⁶¹.

7.1 Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Foram incluídos na revisão quatro ensaios clínicos randomizados sendo três estudos multicêntricos envolvendo pacientes de diferentes centros, países ou continentes, e um estudo, que embora multicêntrico, envolveu população específica de pacientes japoneses assistidos em 49 centros localizados no Japão. Todos incluíram apenas pacientes adultos, de ambos os sexos, maiores de 18 anos, sem tratamento prévio (virgens de tratamento) ou já tratados previamente com biológicos ou com outros medicamentos utilizados para tratar RCU.

O PURSUIT-J³⁰ é um ECR de fase 3, placebo-controlado, realizado em 49 centros localizados no Japão no período de fevereiro de 2013 a janeiro de 2016. O estudo consiste em uma fase aberta de 6 semanas (fase de indução e uma fase duplo cego) de 54 semanas. O estudo avaliou a eficácia e a segurança do golimumabe no tratamento de indução e manutenção de pacientes com RCU nunca tratados com biológicos³⁰.

O PURSUIT-SC é um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego conduzido em 251 centros de pesquisa entre julho de 2007 e novembro de 2010 que avaliou a eficácia e a segurança do golimumabe no tratamento de indução de pacientes com RCU moderada a grave⁵⁷.

O estudo PURSUIT-M fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e comparado a placebo foi conduzido em 251 centros de pesquisa entre setembro de 2007 e outubro de 2011 que avaliou a eficácia e a segurança do golimumabe no tratamento de manutenção de pacientes com RCU que apresentaram falha no tratamento convencional⁵⁶.

O quarto ECR foi um estudo de extensão do PURSUIT-M, que avaliou a eficácia e a segurança de golimumabe em um acompanhamento adicional de três anos dos pacientes do PURSUIT-M⁵⁵.

Os quatro ECR incluídos na revisão do PTC foram avaliados como baixo risco de viés para todos os domínios, exceto para o domínio avaliação dos desfechos, considerando que nenhum deles com fases duplo-cego (PURSUIT-J³⁰, PURSUIT-M⁵⁶, PURSUIT-M extensão⁵⁵ e PURSUIT-SC⁵⁷) descreveu detalhes acerca dos métodos utilizados para cegamento no nível dos avaliadores dos desfechos, limitando-se apenas a informar que os estudos foram duplo-cego. Sendo assim, todos os quatro ECR foram avaliados pela ferramenta Rob2, como tendo algumas preocupações em relação a este domínio especificamente. O sumário da avaliação do risco de viés é apresentado na Figura 7.

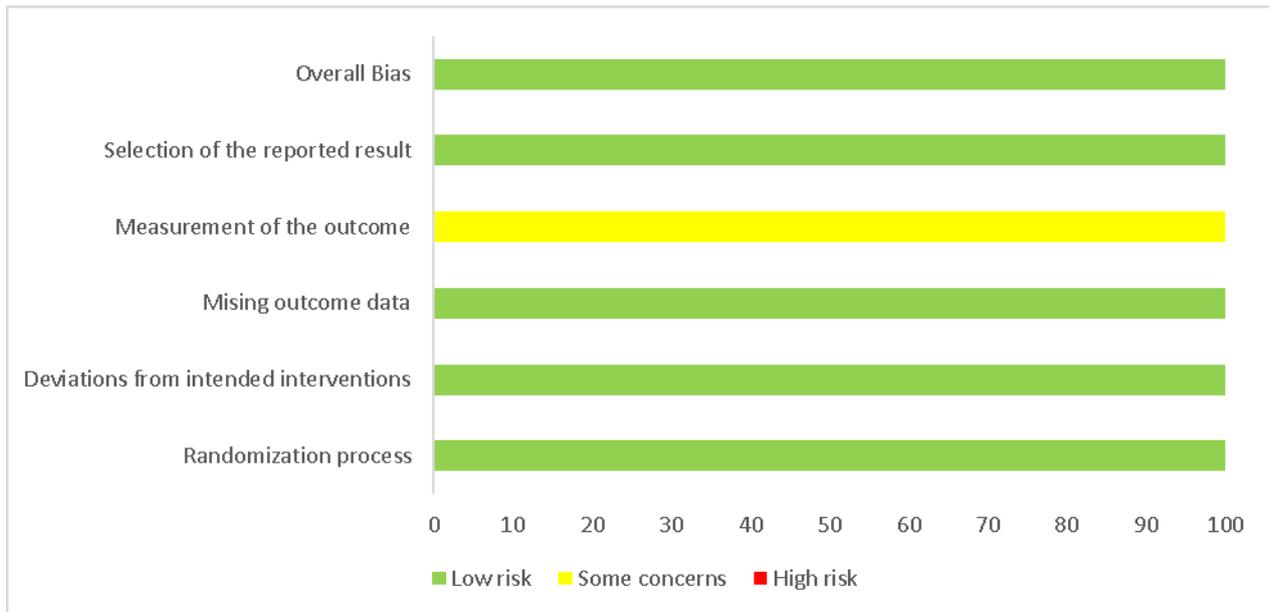


Figura 7. Sumário da avaliação do risco de viés (RoB2) dos ensaios clínicos randomizados incluídos na revisão.

7.2 Análise de risco de viés das revisões sistemáticas e meta-análises

Foram incluídas sete revisões sistemáticas, sendo duas com meta-análise de comparação direta e cinco com meta-análise em rede (de comparação indireta). As revisões sistemáticas com meta-análise de comparação direta foram consideradas como baixo risco de viés enquanto as revisões sistemáticas com meta-análises em redes, por se tratar de um método de análise estatística que permite fazer somente comparações indiretas entre intervenções, foram avaliadas como risco de viés incerto.

O sumário da avaliação é apresentado na Figura 8. A avaliação completa de cada um dos estudos encontra-se no apêndice do PTC.

Revisão	Fase 2				Fase 3
	1. CRITÉRIO DE ELEGIBILIDADE	2. IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO	3. EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO	4. SÍNTESE E RESULTADOS	RISCO DE VIÉS DA REVISÃO
Hibi et al, 2021	😊	😊	😊	😊	?
Jairath et al, 2021	😊	😊	😊	?	?
Kawalec et al, 2014	😊	😊	😊	😊	😊
Kawalec et al, 2016	😊	😊	😊	?	?
LeBlanc et al, 2015	😊	😊	😊	😊	😊
Singh et al, 2020	😊	😊	😊	?	?
Trigo-Vicente et al, 2018	😊	😊	😊	?	?

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; ? = risco incerto

Figura 8. Sumário da avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas no PTC, a partir da ferramenta ROBIS.

8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

Não foram encontrados estudos que compararam diretamente, quer seja a partir de ECR ou de revisão sistemática com meta-análise, o golimumabe aos medicamentos biológicos já disponíveis no SUS, no caso, vedolizumabe e infliximabe. Todos os três ECR incluídos foram controlados por placebo. Da mesma forma, as duas revisões sistemática com meta-análises de comparação direta compararam o golimumabe ao placebo. As quatro revisões sistemáticas com meta-análises em rede compararam de forma indireta o golimumabe com vedolizumabe e infliximabe.

Em relação ao perfil dos participantes no estudo incluídos, houve predomínio de indivíduos do sexo masculino (52 a 64%), com idade entre 38 e 42 anos em média, e peso corporal entre 64 kg e 73 kg ($\pm 14,73$). Nenhum estudo incluiu população de pacientes brasileiros ou latinos.

Para os desfechos de eficácia, foram incluídos dez estudos, sendo três ECR e sete revisões sistemáticas, sendo duas de comparação direta e cinco de comparações indiretas. Para os desfechos de segurança, foram incluídos quatro ECR e quatro revisões sistemáticas com meta-análises de comparação indireta.

Todos os estudos incluídos, reportaram resultados de eficácia e/ou segurança do golimumabe para tratamento de pacientes adultos como RCU de moderada a grave, sem tratamento prévio (virgens de tratamento) ou já tratados previamente, na fase de indução e/ou manutenção do tratamento, para os desfechos de eficácia (qualidade de vida - IBDQ, resposta clínica, remissão clínica, cicatrização de mucosas) e para os desfechos de segurança (interrupção do tratamento, eventos adversos graves, incluindo infecções como a tuberculose) e foram publicados entre os anos de 2014 a 2021.

Efeitos desejáveis da tecnologia

Qualidade de vida

Cabe destacar que o desfecho qualidade de vida, avaliado nos estudos incluídos, pelo *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire Score* (IBDQ), é um desfecho reportado pelo próprio paciente.

A partir de um ECR desenvolvido no Japão (PURSUIT-J)³⁰, incluindo especificamente a população de pacientes adultos japoneses com RCU de moderada a grave, nunca tratados com biológicos (virgens de tratamento), reportou diminuição de 11 pontos na mediana da pontuação do IBDQ na fase de indução. A maior proporção de pacientes tratados com golimumabe (50%) tiveram uma apresentaram uma melhoria (>20 pontos no IBDQ) na semana 0 da fase de manutenção em relação a semana 0 da fase de indução. No grupo placebo a proporção foi de apenas 22,27%.

A partir de uma revisão sistemática com meta-análise, LeBlanc et al⁵⁴ avaliaram o impacto das terapias biológicas na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) de pacientes com RCU avaliada pelo *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire Score* (IBDQ). O IBDQ é um questionário com 32 itens cuja pontuação atribuída a cada um deles pode variar

de 7 pontos (nenhum problema) a 1 ponto (problema muito grave). Assim, quanto maior a pontuação obtida, melhor a qualidade de vida do paciente.

Os resultados do estudo sugerem que pacientes que receberam golimumabe 200/100 mg (diferença média - DM: 12,20; IC de 95%: 6,52 a 17,88) ou 400/200 mg (MD: 12,10; IC de 95%: 6,40 a 17,80) apresentaram, na semana 6, IBDQ médio significativamente maior do que os pacientes do grupo placebo. Embora o risco de viés tenha sido considerado baixo nesse estudo, cabe destacar que os próprios autores ressaltam a necessidade de mais pesquisas para melhor avaliar o impacto do uso do golimumabe na QVRS de pacientes com RCU⁵⁴.

Em um ECR multicêntrico (251 centros) de fase III, controlado por placebo e duplo-cego envolvendo 1.065 participantes, conduzido por Sandborn et al⁵⁶, denominado PURSUIT-SC e realizado entre julho de 2007 e novembro de 2010, buscou avaliar a eficácia do golimumabe na fase de indução, reportando, entre outros, resultados de qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com RCU ativa de moderada a grave avaliada na semana 6, também pelo IBDQ.

Os pacientes elegíveis no estudo PURSUIT-SC foram indivíduos diagnosticados com RCU moderada a grave, definida como score de Mayo entre 6 e 12, com subescore endoscópico ≥ 2 , que apresentavam resposta inadequada ou falha a uma ou mais terapias convencionais⁵⁶.

Entre os participantes do estudo, 54,74% eram europeus orientais e 37,56%, ocidentais, incluindo israelenses (17,15%). Os pacientes convivem com RCU há aproximadamente 4,2 anos (mediana). A mediana de idade foi de 38 anos, com maior prevalência de homens (56%). A proporção de pacientes com subescore endoscópico (Mayo) de 3 foi de 40%. Doença extensiva foi observada em aproximadamente 42% dos pacientes⁵⁶.

Na semana 6, a mudança média no IBDQ desde a linha de base no grupo golimumabe 200/100 mg foi de $27 \pm 33,72$ vs $26,9 \pm 34,28$ no golimumabe 400/200 mg e $14,8 \pm 31,24$ no placebo (p vs placebo $<0,0001$ em ambas as comparações). Em resumo, golimumabe 200/100 mg e 400/200 mg SC, já nas semanas 0 e 2, foram ambos eficazes na melhoria da qualidade de vida relacionada à saúde de pacientes com RCU ativa de moderada a grave⁵⁶.

A extrapolação dos resultados reportados no estudo PURSUIT-SC para o desfecho qualidade de vida, ainda que o ECR tivesse sido avaliado como baixo risco de viés, exige cautela. Deve-se considerar o potencial risco de viés para o domínio avaliação do desfecho, justamente por se tratar de desfecho avaliado pelo próprio paciente, portanto, sujeito a subjetividade.

Não obstante, os pacientes envolvidos no estudo são de países com características, sobretudo socioeconômicas, bastante distintas da realidade brasileira, o que pode prejudicar a validade externa e o seu poder de generalização e extrapolação para a realidade brasileira.

Remissão clínica na indução e na manutenção

A remissão clínica foi definida e avaliada nos estudos incluídos como um escore de Mayo ≤ 2 pontos, sem subescores individuais > 1 .

Um ECR que incluiu apenas indivíduos japoneses reportou que, entre os pacientes tratados com golimumabe, 50% alcançaram remissão clínica tanto na semana 30 quanto na 54, contra apenas 6,5% no grupo tratado com placebo. Da mesma forma, 59,4% no grupo golimumabe apresentaram cicatrização de mucosas contra 16,1% no grupo placebo³⁰.

Uma meta-análise de comparação indireta reportou que as chances de remissão clínica foram significativamente maiores com IFX (OR, 2,35; IC 95%; 1,31-4,08) e com VDZ (OR, 2,32; IC 95%; 1,05-5,16). Em comparação com placebo, a chance de cicatrização da mucosa foi significativamente maior com ADA e IFX, com OR de 1,86 (IC 95%; 1,02-3,40) e 2,24 (IC 95%; 1,26-3,97), respectivamente. Não houve diferença entre ADA e placebo em relação a resposta e remissão clínica sustentadas. A chance de resposta clínica sustentada para GOL foi OR: 5,13 (IC 95%; 1,54-22,16) e com VDZ OR: 3,84 (IC 95%; 1,48-10,69)³¹.

O golimumabe foi significativamente mais eficaz do que placebo em relação à porcentagem de pacientes com resposta clínica e cicatrização da mucosa na fase de indução (RR: 1,69; IC 95%; 1,41-2,03). Remissão clínica na indução (RR: 1,95; IC 95%; 0,81-4,68). A segurança destes dois agentes foi comparável ao placebo durante o tratamento ($p > 0,05$)⁵².

No estudo PURSUIT-SC⁵⁷, a remissão clínica foi considerada o segundo desfecho de maior importância na análise. Na semana 6, o golimumabe foi superior ao placebo tanto no grupo tratado com doses de 200/100 mg (17,8%) quanto entre aqueles tratados com doses de 400/200 mg (17,95%). No grupo tratado com placebo, a proporção de pacientes que apresentaram remissão foi de 6,4% (p vs placebo $< 0,0001$ em ambas as comparações).

O estudo PURSUIT-M⁵⁶ avaliou como desfecho secundário a remissão clínica nas semanas 30 e 54 entre os pacientes que responderam ao tratamento com golimumabe na fase de indução (estudo PURSUIT-SC). O estudo foi um ECR fase 3, multicêntrico, duplo-cego, randomizado e placebo-controlado. O estudo foi conduzido em 251 centros de pesquisa entre setembro de 2007 e outubro de 2011.

Os pacientes precisavam ter completado um dos estudos de indução com golimumabe intravenoso ou subcutâneo: PURSUIT-IV ou PURSUIT-SC. Os participantes tinham RCU moderada a grave, doença ativa, escore de Mayo entre 6 e 12, com subescore endoscópico ≥ 2 . Dos 1.228 pacientes que participaram da fase de indução do estudo, 464 foram randomizados no estudo PURSUIT-M. Entre os pacientes randomizados, 75,6% (351) completaram o estudo até a semana 54⁵⁶.

O estudo PURSUIT-M reportou maior proporção de pacientes entre os respondentes ao golimumabe na indução, que apresentou manutenção da remissão clínica tanto na semana 30 quanto na 54 e foi significativamente maior para golimumabe 100 mg (27,8%) do que placebo (15,6%; $p = 0,004$). No grupo com golimumabe 50 mg (23,2%), a proporção de pacientes também foi maior em comparação ao placebo, mas sem diferença estatisticamente significativa (Figura 9B). Os autores destacaram, porém, que o estudo não apresentou poder estatístico para detectar diferenças no desfecho de remissão clínica⁵⁶.

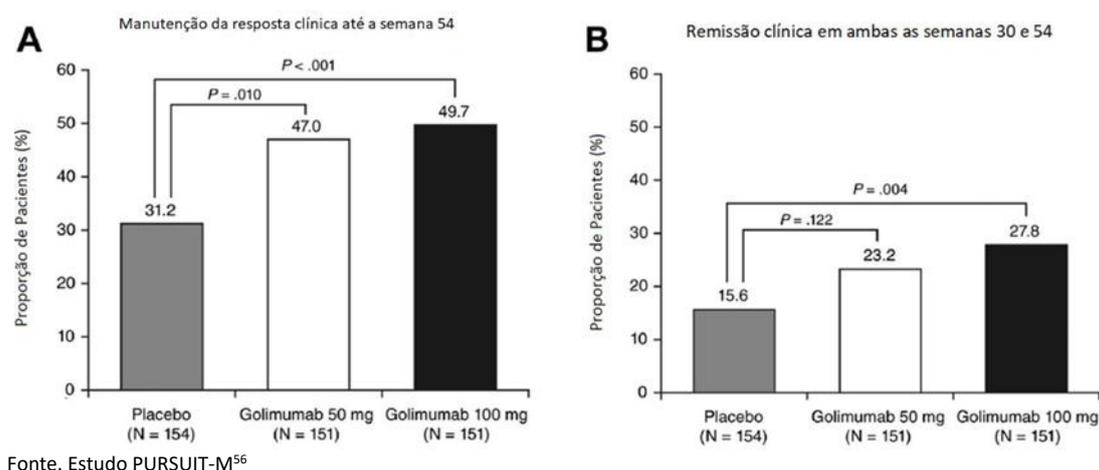


Figura 9. Resultados do estudo PURSUIT-M.

Os autores concluíram que os pacientes tratados com golimumabe 100 mg atingiram a manutenção da remissão clínica e a cicatrização da mucosa em longo prazo nas semanas 30 e 54⁵⁶.

Resultados da remissão clínica e melhora endoscópica na fase de indução e manutenção versus vedolizumabe 300 mg, para pacientes com RCU ativa, de moderada a grave, virgens ao tratamento biológico ou com falha aos medicamentos biológicos, foram reportados em uma revisão sistemática com meta-análise em rede, publicada em 2021⁵¹. Todos os resultados mostraram que golimumabe versus vedolizumabe são comparáveis sem diferença estatisticamente significativa entre ambas as tecnologias (Tabela 5).

Tabela 5. Resultados da fase de indução e manutenção de golimumabe versus vedolizumabe para os desfechos remissão clínica e melhora endoscópica.

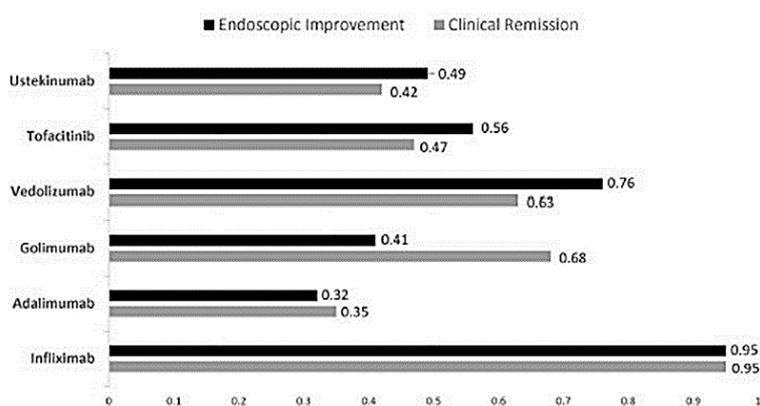
<i>Odds ratio</i> (IC 95%) vs vedolizumabe 300 mg	Remissão clínica	Melhora endoscópica
Indução		
Golimumabe 200/100 mg	0,94 (IC 95%: 0,59-1,51)	0,72 (IC 95%: 0,38-1,34)
Golimumabe 400/200 mg	1,05 (IC 95%: 0,65-1,68)	0,81 (IC 95%: 0,43-1,47)
Manutenção		
Golimumabe 100 mg	0,65 (IC 95%: 0,37-1,14)	-
Golimumabe 50 mg	0,57 (IC 95%: 0,31-1,02)	-

Nota: IC= Intervalo de confiança.
Fonte: Adaptado de Jairath 2021⁵¹

A remissão clínica foi avaliada a partir de uma revisão sistemática com meta-análise em rede que comparou de forma indireta golimumabe, vedolizumabe e infliximabe na fase de indução. Os comparadores foram placebo ou intervenção ativa. O desfecho (remissão clínica) foi avaliado por escore de Mayo total ≤ 2 sem subescore individual de > 1 e melhora endoscópica com subescore endoscópico de Mayo 0 ou 1⁵⁸.

Os resultados da meta-análise direta demonstram que golimumabe é estatisticamente superior ao placebo na remissão clínica e na cicatrização da mucosa. Os resultados de remissão e cicatrização da mucosa de golimumabe versus comparadores, por meio da comparação indireta, são: vedolizumabe vs golimumabe = OR: 0,91 (IC de 95%: 0,44 a 1,86); golimumabe vs infliximabe = OR: 0,69 (IC de 95%: 0,35 a 1,36) e golimumabe vs placebo OR: 2,79 (IC de 95%: 1,64 a 2,41). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre golimumabe e vedolizumabe na indução da remissão clínica⁵⁸.

O golimumabe ficou na segunda posição do ranking SUCRA de indução da remissão clínica (infliximabe 0,95; golimumabe 0,68; vedolizumabe 0,63)⁵⁸, como apresentado na Figura 10.



Fonte: Adaptado de Singh, 2020⁵⁸.

Figura 10. Eficácia relativa de diferentes intervenções para indução de remissão clínica e melhora endoscópica em doentes com RCU ativa moderada a grave nunca tratados com medicamentos biológicos.

Uma revisão sistemática com meta-análise em rede bayesiana avaliou a eficácia e a segurança do infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe, etrolizumabe, tofacitinibe e ozanimode. Foram incluídos na revisão sistemática os ECR de adultos com RCU moderada a grave, com o escore de Mayo ≥ 6 sem tratamento prévio com medicamentos biológicos. Os comparadores da análise poderiam ser intervenções ou placebo. Os resultados de indução da remissão clínica não mostraram diferenças estatisticamente significativas entre golimumabe, vedolizumabe e infliximabe (Tabela 6)⁵⁹.

Tabela 6. Resultados da meta-análise em rede de golimumabe versus comparadores na fase de indução e manutenção.

Golimumabe vs OR (IC 95%)	Placebo	Infliximabe (3,5 mg)	Infliximabe (5 mg)	Vedolizumabe
Remissão clínica (6-8 semanas)*	3,24 (1,80-6,06)	0,81 (0,29-2,24)	0,71 (0,34-1,48)	0,86 (0,30-2,33)
Resposta clínica (6-8 semanas)*	2,59 (1,89-3,57)	0,64 (0,25-1,55)	0,62 (0,39-0,99)	1,0 (0,56-1,72)
Remissão clínica (48-54 semanas)	1,81 (1,10-3,00) (GOL 100 mg); e 1,75 (1,04-2,92) (GOL 50 mg)		0,66 (0,30-1,47) GOL (100 mg); e 0,64 (0,29-1,43) (GOL 50 mg)	0,47 (0,21-1,03) (GOL 100 mg); e 0,46 (0,20-1,00) (GOL 50 mg)
Remissão clínica sustentada	2,08 (0,86-5,30) (GOL 100 mg); e 1,38 (0,51-3,58) (GOL 50 mg)		0,57 (0,16-1,94) (GOL 100 mg); e 0,38 (0,10-1,34) (GOL 50 mg)	0,76 (0,23-2,51) (GOL 100 mg); e 0,50 (0,14-1,72) (GOL 50 mg)

Golimumabe versus comparador (IC 95%), resultados de taxa de remissão, resposta e cicatrização da mucosa > 1 favorecem o golimumabe. *Golimumabe na indução com dose de 200 mg na semana 0 e 100 mg na semana 2. Adaptado de Trigo – Vicente 2018, material suplementar⁵⁹. Nota: IC= Intervalo de confiança; OR= Odds Ratio; GOL= golimumabe.

Resposta clínica na indução e na manutenção

A resposta clínica foi definida e avaliada nos estudos incluídos como um decréscimo $\geq 30\%$ em relação à linha de base na pontuação do escore de Mayo ≥ 3 pontos, acompanhado por subescore de sangramento retal 0 ou 1 ou diminuição em relação à linha de base no subescore de sangramento retal ≥ 1 .

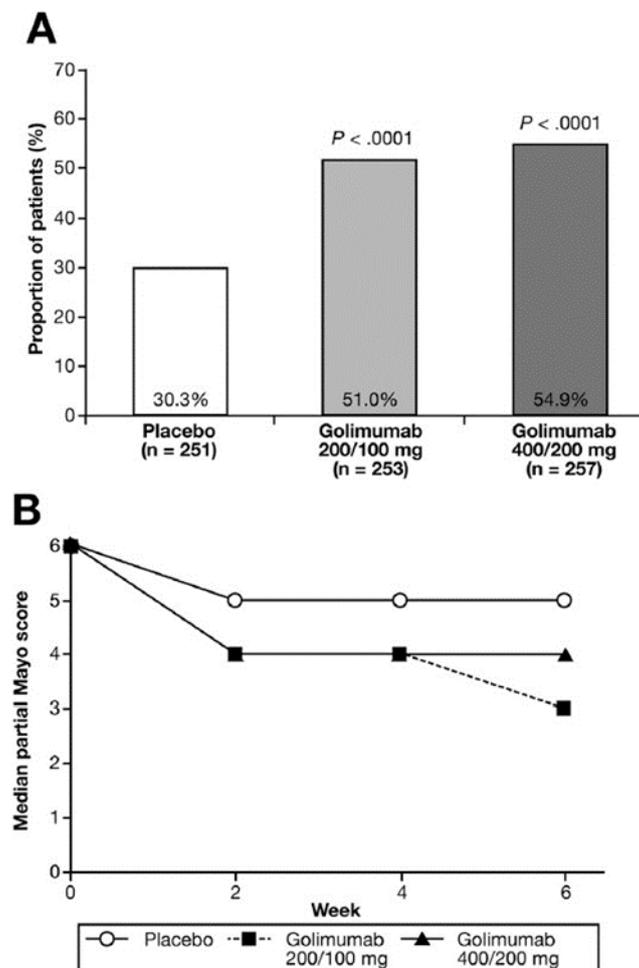
O estudo PERSUIT-J³⁰, que avaliou a eficácia do golimumabe SC 100 mg na população japonesa de pacientes adultos com RCU de moderada a grave, nunca tratados previamente, comparando com placebo, em termos de resposta clínica, reportou que, entre os pacientes que responderam ao tratamento na fase de indução, 56,3% daqueles tratados com golimumabe mantiveram resposta clínica até a semana 54, contra 19,4% no grupo placebo.

Uma meta-análise de comparação indireta que comparou AD com VDZ, IFX, GOL e placebo, reportou OR para resposta clínica associado ao IFX de 2,12 (IC 95%: 1,26-3,54) e para o VDZ OR: 2,10 (IC 95%: 1,04-4,42). Comparado ao placebo, não houve diferença em termos de manutenção da resposta clínica no grupo tratado com ADA. Em contraste, pacientes tratados com GOL e VDZ apresentaram maior chance de resposta clínica sustentada. Para GOL o OR foi de 5,13 (IC 95%: 1,54-22,16) e para VDZ, OR de 3,84 (IC 95%: 1,48-10,69)³¹.

Embora o estudo PURSUIT-SC⁵⁷ tenha sido desenvolvido em duas partes (fases 2 e 3), a fase 2 avaliou a dose-resposta de golimumabe e a fase 3 buscou obter confirmação de dose, além de dados de segurança e eficácia do medicamento. A resposta clínica, principal desfecho analisado, foi reportada nos resultados da fase 3, na avaliação de eficácia e segurança de golimumabe versus placebo.

Nessa fase, o estudo randomizou 761 pacientes – 257 com golimumabe 400/200 mg, 253 pacientes com golimumabe 200/100 mg e 251 com placebo. Os três grupos foram randomizados de forma equilibrada em relação às

características demográficas e clínicas. Resposta clínica na semana 6 foi observada em maior proporção entre os pacientes tratados com golimumabe 200/100 mg ou 400/200 mg (51% e 54,9%, respectivamente) enquanto esse índice foi de 30,3% entre pacientes tratados com placebo ($p < 0,0001$ para ambas as comparações). Os autores concluíram que o golimumabe foi capaz de proporcionar melhora estatisticamente significativa nos desfechos de resposta clínica quando comparado ao placebo⁵⁷ (Figura 11).



Fonte: estudo PURSUIT-SC⁵⁷

Figura 11. Golimumabe vs placebo. Resposta clínica na semana 6.

O estudo PURSUIT-M⁵⁶ avaliou como desfecho primário a manutenção da resposta clínica até a semana 54 entre os pacientes que responderam ao tratamento com golimumabe na fase de indução (estudo PURSUIT-SC). O estudo mostrou que, entre os pacientes avaliados ($n = 456$), a proporção com manutenção da resposta clínica até a semana 54 foi significativamente maior no grupo tratado com golimumabe 100 mg ou 50 mg (49,7% e 47%, respectivamente) do que no grupo placebo (31,2%) ($p < 0,001$ e $p = 0,01$, respectivamente) (Figura 8A).

Uma revisão sistemática que avaliou a eficácia de agentes biológicos no tratamento da RCU moderada a grave não observou diferença estatisticamente significativa na resposta e remissão clínica entre IFX e GOL na indução. Indução: resposta clínica IFX (5 mg) vs GOL (200/100 mg) RR: 1,18 (IC 95%: 0,88-1,59); remissão clínica IFX vs GOL RR: 1,34 (IC 95%:

0,51-3,52). Manutenção: resposta clínica IFX vs GOL (100 mg) RR: 1,44 (IC 95%: 0,87-2,36); remissão clínica RR: 1,23 (IC 95%: 0,64-2,33)⁵³.

Uma revisão sistemática com meta-análise em rede publicada em 2021⁵¹ avaliou a eficácia dos medicamentos biológicos anti-TNF e tofacitinibe no tratamento da RCU moderada a grave, utilizando vedolizumabe como referência. As terapias avaliadas foram adalimumabe, golimumabe, infliximabe, ustequinumabe, vedolizumabe e tofacitinibe. Os desfechos de interesse foram resposta clínica, remissão clínica, melhora endoscópica durante o período de indução (semanas 6, 8 e 10) e resposta clínica e remissão clínica após um ano (semanas 52, 54 e 60) no tratamento de manutenção. Os regimes de tratamento com golimumabe, utilizando 200/100 mg e 400/200 mg na fase de indução e 100 mg ou 50 mg na fase de manutenção, não foram superiores ao tratamento com vedolizumabe (Tabela 7).

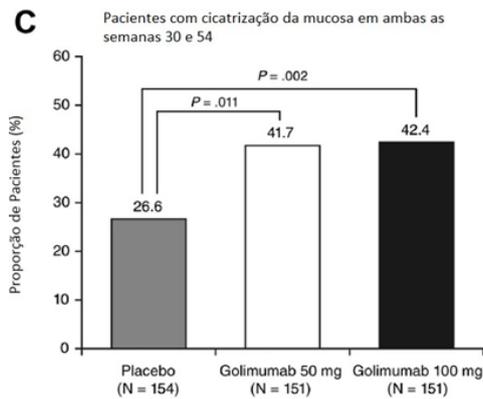
Tabela 7. Resultados de resposta clínica na fase de indução e manutenção de golimumabe versus vedolizumabe.

Odds ratio (IC 95%) vs vedolizumabe 300 mg	Resposta clínica
Indução	
Golimumabe 200/100 mg	0,95 (IC 95%: 0,61-1,48)
Golimumabe 400/200 mg	1,05 (IC 95%: 0,67-1,64)
Manutenção	
Golimumabe 100 mg	0,65 (IC 95%: 0,37-1,15)
Golimumabe 50 mg	0,57 (IC 95%: 0,31-1,02)

Nota: IC= Intervalo de confiança.
Fonte: Adaptado de Jairath 2021⁵¹

Nos estudos incluídos na revisão, a cicatrização das mucosas foi definida e avaliada como subescore endoscópico de Mayo 0 ou 1. O golimumabe demonstrou superioridade na cicatrização da mucosa avaliada na semana 6. No grupo placebo, a proporção de pacientes que apresentaram cicatrização da mucosa foi de 28,7%, contra 42,3% observados entre os pacientes tratados com golimumabe 200/100 mg, e 45,1% entre aqueles tratados com golimumabe 400/200 mg⁵⁷.

O estudo PURSUIT-M⁵⁶ reportou proporção de pacientes com cicatrização da mucosa nas semanas 30 e 54 significativamente maior para pacientes tratados com golimumabe 100 mg (42,4%) vs placebo (26,6%; p=0,002). A taxa de cicatrização da mucosa para pacientes com golimumabe 50 mg foi de 41,7%, com diferença estatisticamente significativa versus placebo (Figura 12).



Fonte: Estudo PURSUIT-M⁵⁶

Figura 12. Resultados do estudo PURSUIT-M⁵⁶.

Os autores concluíram que o golimumabe subcutâneo foi eficaz na manutenção da resposta clínica, pelo período de um ano, em pacientes com RCU moderada a grave que responderam ao tratamento de indução previamente⁵⁶.

Uma revisão sistemática com meta-análise em rede bayesiana avaliou o golimumabe e outros medicamentos, incluindo infliximabe e vedolizumabe. Na indução da cicatrização da mucosa, o golimumabe foi estatisticamente superior ao placebo, infliximabe foi estatisticamente superior ao golimumabe (OR: 1,67; IC de 95%: 1,04 a 2,07) e não existiu diferença estatisticamente significativa entre golimumabe e vedolizumabe (OR: 0,92; IC de 95%: 0,52 a 1,61)⁵⁹.

Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos graves e não graves (EADs) na indução e manutenção

O estudo PURSUIT-J³⁰ reportou maior incidência de eventos adversos na manutenção relacionados aos tratamentos no grupo tratado com golimumabe 100 mg SC (96,9%) comparado ao placebo (71%) no grupo placebo. Nenhuma morte foi reportada. Eventos adversos graves foram observados em 3,1% dos pacientes tratados com golimumabe e 12,9% no grupo placebo.

A fase 3 do estudo PURSUIT-SC, além da eficácia, avaliou também a segurança do golimumabe em comparação ao placebo. Ao final do seguimento, na semana 6, não foram observadas diferenças na proporção de pacientes com EADs entre todos os grupos analisados. No grupo GOL 200/100 mg, a proporção foi de 37,5%; no grupo GOL 400/200 mg, 38,9% e no grupo placebo, 38,2%. Dor de cabeça e nasofaringite foram os eventos mais comumente observados. A incidência de EADs graves foi de 3% no grupo GOL contra 6,1% no grupo placebo⁵⁶.

Importante destacar que a exacerbação da RCU foi o EAD grave mais comum, sendo observado em 1,1% dos pacientes tratados com golimumabe e em 2,4% dos pacientes tratados com placebo. No grupo GOL 400/200 mg, um paciente foi a óbito em virtude de peritonite e sepse após complicações cirúrgicas relacionadas a um abscesso isquiorretal causado por perfuração intestinal após a cirurgia. Poucos pacientes descontinuaram o estudo devido a EADs, incluindo quatro (0,5%) tratados com golimumabe e três (0,9%) tratados com placebo⁵⁶.

O perfil de segurança do golimumabe comparado ao placebo foi avaliado no estudo de fase de manutenção PURSUIT-M. Os autores reportaram que, dos 464 pacientes randomizados, 66% dos pacientes tratados com placebo reportaram um ou mais EADs emergentes do tratamento enquanto essa taxa foi de 72,7% e 73,4% entre os que usaram golimumabe 50 mg e 100 mg, respectivamente⁵⁶.

Eventos adversos graves foram observados em 7,7% dos pacientes tratados com placebo e 39% dos pacientes tratados com golimumabe (100/50 mg)⁵⁶.

Dos 666 pacientes que participaram da fase de extensão do estudo PURSUIT-M⁵⁵, que acompanhou os pacientes por mais três anos, 292 pacientes (43,9%) descontinuaram o tratamento. Deste total, 37,2% dos pacientes eram do grupo golimumabe e 83,3%, do grupo placebo. Maior taxa de descontinuação foi observada no grupo tratado com 100 mg de golimumabe (38,8%). No grupo tratado com 50 mg de golimumabe, a taxa de descontinuação foi de 29%.

As principais causas de descontinuação do tratamento no grupo golimumabe foram os EADs (10,9%) e o efeito terapêutico insatisfatório (7,4%). No geral, 63% (n=358/570) dos pacientes que estavam recebendo golimumabe no início do estudo de extensão (semana 56) permaneceram em tratamento até o final do estudo, tendo a última administração de golimumabe sido feita na semana 212⁵⁵.

A taxa de EADs observada no grupo placebo (187,71%) foi menor do que a observada entre os pacientes tratados com golimumabe (207,85%)⁵⁵. Os resultados de segurança para eventos adversos e eventos adversos graves são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Resultados de segurança avaliado como eventos adversos na fase de extensão do estudo PURSUIT-M.

Evento adverso	Placebo	GOL 50 mg	GOL 100 mg	GOL 50 mg e 100 mg
Duração média do <i>follow-up</i> (semanas)	57,1	134,1	134,8	139,0
Exposição média (número de administrações)	12,4	30,6	30,3	31,3
Total de pacientes-ano (<i>follow-up</i>)	105	242	1358	1601
Número de EADs específicos por 100 pacientes – ano do <i>follow-up</i> (IC 95%)				
EADs	187,71 (162,47-215,76)	187,68 (170,83-205,74)	211,45 (203,78-219,32)	207,85 (200,84-215,03)
EADs graves	9,48 (4,55-17,43)	7,84 (4,72-12,24)	10,23 (8,60-12,08)	9,87 (8,39-11,54)

Nota: EADs= Eventos adversos; GOL= Golimumabe; IC= Intervalo de confiança.

Fonte: Adaptado de Reinisch, 2018⁵⁵

Uma revisão sistemática com meta-análise que avaliou a segurança de agentes biológicos no tratamento da RCU moderada a grave reportou que os pacientes tratados com golimumabe apresentaram risco de EADs graves significativamente superior ao placebo. Não foram encontradas diferenças entre golimumabe e placebo no risco geral de EADs ou mortes ($p > 0,05$) na fase de manutenção e indução⁵³.

Os resultados da avaliação de segurança de pacientes com RCU ativa moderada a grave durante a fase de manutenção foram reportados em revisão sistemática com meta-análise em rede⁵¹. Os resultados mostraram que não foram encontradas diferenças entre vedolizumabe e golimumabe 100 mg na taxa de EADs graves, incluindo infecções graves. Golimumabe 50 mg e vedolizumabe não apresentaram diferenças estatisticamente significativas no perfil de EADs. Golimumabe 100 mg foi associado a taxa de EADs, taxa de infecção geral e taxa de descontinuação causada por EADs superior ao vedolizumabe 300 mg a cada oito semanas (OR: 1,99 [IC de 95%: 1,10 a 3,59]), (OR: 1,83 [IC de 95%: 1,06 a 3,17] e (OR: 3,58 [IC de 95%: 1,28 a 10,52]), respectivamente. Os resultados da meta-análise em rede são apresentados na Tabela 9.

Tabela 9. Resultados do perfil de segurança de golimumabe versus vedolizumabe.

Odds ratio (a cada 8 semanas IC 95%)	Golimumabe 100 mg	Golimumabe 50 mg
EADs gerais	1,99 (1,10-3,59)	1,74 (0,96-3,19)
EADs graves	2,09 (0,94-4,85)	1,28 (0,52-3,20)
Infecções gerais	1,83 (1,06-3,17)	1,72 (0,97-3,05)
Infecções graves	2,39 (0,39-16,43)	2,40 (0,39-16,88)
Descontinuação causada pelo EADs	3,58 (1,28-10,52)	1,94 (0,61-6,14)

Nota: IC= Intervalo de confiança.

Fonte: Adaptado de Jairath, 2021⁵¹

A revisão sistemática com meta-análise em rede bayesiana desenvolvida por Trigo Vicente⁵⁹ em relação ao perfil de segurança concluiu que todos os tratamentos, quando comparados ao golimumabe, incluindo infliximabe e vedolizumabe, apresentaram probabilidade similar entre si, sem diferenças estatisticamente significativas no que se refere aos eventos adversos graves. Na comparação golimumabe 100 mg vs infliximabe 3,5 mg, o OR foi de 4,12 (IC de 95%: 0,74 a 38,17). Já na comparação com o vedolizumabe, o OR foi de 1,27 (IC de 95%: 0,41 a 3,97). Na comparação do golimumabe 100 mg e 50 mg com infliximabe 5 mg, o OR associado ao risco de desenvolvimento de EADs graves foi de 2,28 (IC de 95%: 0,97 a 5,56) e de 1,34 (IC de 95%: 0,51 a 3,52), respectivamente. Em relação ao tratamento do golimumabe 50 mg, quando comparado ao infliximabe, o OR foi de 2,40 (IC de 95%: 0,40 a 22,77). Quando comparado ao vedolizumabe, o OR de golimumabe 50 mg para EADs graves foi de 0,74 (IC de 95%: 0,22 a 2,45).

Infecções incluindo as formas graves e tuberculose ativa

Durante a fase de manutenção, 65,6% dos pacientes tratados com golimumabe 100 mg SC apresentaram algum tipo de infecção, contra 35,5% no grupo placebo. Não foram reportados casos de tuberculose.

Na semana 6, infecções graves foram reportadas em 0,5% dos pacientes do grupo tratado com golimumabe vs 1,8% no grupo tratado com placebo. A única infecção grave relatada por mais de um paciente foi pneumonia (um paciente com golimumabe 200/100 mg e um paciente com placebo). Nenhum paciente desenvolveu tuberculose ativa⁵⁷.

Na fase de manutenção do golimumabe, avaliado no estudo PURSUIT-M, infecções graves foram observadas e reportadas em 1,9% dos pacientes tratados com placebo e 3,2% nos dois grupos tratados com golimumabe (100/50 mg)⁵⁷.

Durante a fase de extensão do estudo PURSUIT-M⁵⁵, as taxas de infecção foram maiores nos grupos tratados com golimumabe, tendo infecções graves maior prevalência entre os pacientes tratados com golimumabe 100 mg. Os resultados de segurança para o desfecho infecções é apresentado na Tabela 10.

Tabela 10. Resultados de segurança avaliados como infecções na fase de extensão do estudo PURSUIT-M.

Evento adverso	Placebo	GOL 50 mg	GOL 100 mg	50 mg e 100 mg
Duração média do <i>follow-up</i> (semanas)	57,1	134,1	134,8	139,0
Exposição média (número de administrações)	12,4	30,6	30,3	31,3
Total de pacientes-ano de <i>follow-up</i>	105	242	1358	1601
Número de infecções específicas e mortes por 100 pacientes-ano do <i>follow-up</i> [IC 95%]				
Infecções	38,87 (27,89-52,73)	51,97(43,29-61,88)	67,37 (63,07-71,88)	65,03 (61,14-69,11)
Infecções graves	0,95 (0,02-5,28)	1,24 (0,26-3,62)	2,65 (1,86 -3,67)	2,44 (1,73-3,33)
Mortes	0,95 (0,02-5,28)	0 (0,00-1,24)	0,52 (0,21-1,06)	0,44 (0,18-0,90)

Nota: IC= Intervalo de confiança; GOL= golimumabe.

Fonte: Adaptado de Reinisch, 2018⁵⁵

Os autores concluíram que o perfil de segurança foi similar aos resultados do estudo PURSUIT-M⁵⁶ e que os pacientes que continuaram o tratamento com golimumabe administrado a cada quatro semanas por um período adicional de três anos mantiveram o benefício clínico sustentado sem risco adicional.

Uma revisão sistemática com meta-análise publicada em 2017⁴⁷ comparou o risco geral de infecção entre pacientes tratados com medicamentos biológicos versus placebo. Os resultados sugerem que golimumabe versus placebo na indicação de RCU apresenta RR: 1,4 (IC de 95%: 1,04 a 1,8) estatisticamente superior ao placebo. Os autores concluíram que terapias anti-TNF estão associadas a um risco aumentado de infecção em comparação ao placebo no tratamento da RCU.

As taxas de infecções gerais reportadas em meta-análise em rede que comparou o golimumabe com infliximabe e vedolizumabe, além de outros medicamentos biológicos, demonstrou que OR associado a chance de infecção em pacientes que receberam golimumabe na dose de 50 mg é de 1,83 (IC de 95%: 0,53 a 7,09) quando comparado ao infliximabe 3,5 mg e de 1,55 (IC de 95%: 0,80 a 2,95) quando comparado ao infliximabe 5 mg⁴⁷.

Na comparação com o vedolizumabe, o OR foi de 1,09 (IC de 95%: 0,56 a 2,14) entre os pacientes tratados com golimumabe 100 mg e de 1,03 (IC de 95%: 0,51 a 2,06) entre aqueles que receberam golimumabe 50 mg. Comparado ao placebo, o OR foi de 1,90 (IC de 95%: 1,23 a 2,95) entre os pacientes tratados com golimumabe 100 mg e de 1,79 (IC de 95%: 1,12 a 2,85), entre aqueles tratados com golimumabe 50 mg⁵⁹.

Casos de tuberculose foram reportados no estudo PURSUIT-M até a semana 54, envolvendo quatro pacientes (um caso na forma latente e três na forma ativa). Destes, um paciente estava na fase de manutenção no grupo placebo e três no grupo golimumabe, sendo um no grupo tratado com golimumabe 400/200 mg SC, um no grupo de pacientes que receberam golimumabe 4 mg/kg IV e um no grupo de pacientes que receberam 200/100 mg SC na fase de indução. Todos esses pacientes receberam corticoides antes da entrada na indução⁵⁷.

9. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A avaliação da confiança do conjunto da evidência foi feita pela ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)⁶² com o objetivo de verificar o grau de confiança na estimativa dos efeitos por desfecho analisado com base nos resultados dos estudos PURSUIT-J³⁰, PURSUIT-SC⁵⁷, PURSUIT-M⁵⁶ e PURSUIT-M Extensão⁵⁵.

Em relação aos resultados oriundos de revisões sistemáticas com meta-análises de comparação direta e indiretas, não foi possível, para além da avaliação do risco de viés (ROBIS), avaliar também a confiança no conjunto das evidências, devido a inexistência de uma ferramenta específica, como o GRADE, por exemplo. Por isso, apenas as evidências oriundas dos quatro ECR incluídos no PTC foram avaliadas pelo GRADE, relativo aos desfechos de segurança (Eventos adversos graves, incluindo infecções nas fases de indução e manutenção), e de eficácia (qualidade de vida e remissão e resposta clínica nas fases de indução e manutenção), para as quais, a confiança foi considerada de moderada a alta, como apresentado no Quadro 12.

Quadro 12. Avaliação da qualidade da evidência a partir da ferramenta GRADE.

Avaliação da Certeza							Sumário de Resultados					
Participantes (estudos) Seguimento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza Geral	Taxas de eventos do estudo (%)		Efeito relativo (95% CI)	Efeitos absolutos potenciais		Importância
							Com Placebo	Com Golimumabe		Risco com Placebo	Diferença de risco com Golimumabe	
Qualidade de Vida (seguimento: média 2 anos; avaliado com: Mudança do IBDQ desde a linha de base; Escala de: 32 para 224)												
1434 (3 ECR)	grave ^{a,b}	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	331	733	-	A média de mudança no IBDQ em relação a linha de base foi 14,8 Pontos do IBDQ*	DM 12.2 Pontos do IBDQ mais alto (0 para 0)	Crítico
Remissão Clínica na indução (seguimento: média 6 semanas; avaliado com: Proporção de pacientes; Escala de: 0 para 100)												
1064 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	331	733	-	A média de remissão Clínica na indução foi 6,4 %	DM 11.5 % mais alto (0 para 0)	Crítico
Resposta Clínica na indução (seguimento: média 6 semanas; avaliado com: Proporção de pacientes que apresentaram melhora no Score de Mayo; Escala de: 0 para 1000)												
1064 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	331	733	-	A média de resposta Clínica na indução foi 30,3 %	DM 20.7 % mais alto (0 para 0)	Crítico
Eventos Adversos Graves na indução (seguimento: média 6 semanas; avaliado com: Proporção de pacientes com EADs graves incluindo infecções)												
1064 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	331	733	-	A média de evento Adverso Graves na indução foi 6,1 %	DM 2.9 % mais alto (0 para 0)	Importante
Remissão Clínica na Manutenção (seguimento: média 54 semanas; avaliado com: Proporção de pacientes)												
527 (2 ECR)	grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	187	340	-	A média de remissão Clínica na Manutenção foi 17,5 %	DM 24.55 % mais alto (0 para 0)	

Avaliação da Certeza							Sumário de Resultados			
----------------------	--	--	--	--	--	--	-----------------------	--	--	--

Resposta Clínica na Manutenção (seguimento: média 54 semanas; avaliado com: Proporção de pacientes que apresentaram melhora no Score de Mayo; Escala de: 0 para 100)

527 (2 ECR)	grave ^c	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	187	340	-	A média de resposta Clínica na Manutenção foi 25,3 %	DM 27.1 % mais alto (0 para 0)	Crítico
----------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	-----	-----	---	---	--	---------

Eventos adversos graves na manutenção (seguimento: média 54 semanas; avaliado com: Proporção de pacientes com EADs graves incluindo infecções; Escala de: 0 para 100)

464 (1 ECR)	grave ^d	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada	156	308	-	A média de eventos adversos graves na manutenção foi 7,7 %	DM 6.6 % mais alto (0 para 0)	Importante
----------------	--------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	-----	-----	---	---	---	------------

IC: intervalo de confiança; **EAD:** eventos adversos; **ECR:** ensaio clínico randomizado; **OR:** odds ratio; **RR:** risk ratio; **DM:** Diferença média; IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*

a. Utilização de score IBDQ com questionário respondido pelo próprio paciente e, portanto, sujeito a alguma subjetividade.

b. Curto tempo de seguimento para avaliação da qualidade de vida de forma mais robusta e confiável.

c. Mais de 40% do total dos pacientes randomizados fizeram uso de corticoides, o que poderia ser um fator de confundimento para esse desfecho.

d. O estudo teve uma fase no qual 1228 pacientes não foram randomizados, sendo 129 no grupo placebo e 635 no grupo golimumabe

* Resultado combinado de dois único estudo que avaliou e reportou mudanças no IBDQ na linha de base comparando pacientes que receberam golimumabe e os que receberam placebo⁵⁷



10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências recuperadas na revisão sistemática do PTC desenvolvido pelo grupo avaliador, sobre eficácia e segurança comparativa entre os biológicos golimumabe, infliximabe e vedolizumabe, para RCU moderada a grave são oriundas de meta-análises de comparação indiretas, o que parece razoável, devido à ausência de estudos que comparem diretamente estes medicamentos por meio da busca estruturada proposta. Essas evidências indiretas sugerem que em pacientes que não fizeram uso prévio de biológicos, o infliximabe e o vedolizumabe são melhor classificados para induzir a remissão clínica e a cicatrização da mucosa. O golimumabe foi superior apenas ao placebo, como restou demonstrado nos estudos PURSUIT- SC e PURSUIT- M.

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 a grave 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. Cabe destacar que não foram encontrados ensaios comparando o golimumabe com o infliximabe como medicamentos de segunda linha, impossibilitando, portanto, qualquer inferência sobre a eficácia do golimumabe em indivíduos com falha prévia a anti-TNF.

11.REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. 2020.
2. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Dec 8;353(23):2462–76. Disponível em: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa050516>
3. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* [Internet]. 2012;380(9853):1606–19. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673612601500>
4. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, et al. Early Mucosal Healing With Infliximab Is Associated With Improved Long-term Clinical Outcomes in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Oct;141(4):1194–201. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508511009048>
5. Shah SC, Colombel J-F, Sands BE, Narula N. Mucosal Healing Is Associated With Improved Long- term Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Sep;14(9):1245-1255.e8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356516001075>
6. Neurath MF, Travis SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Gut* [Internet]. 2012 Nov;61(11):1619–35. Disponível em: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2012-302830>
7. Malik T, Aurelio D. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. [Updated 2021 Mar 6]. 2021.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. PORTARIA CONJUNTA No 14 DE 31 DE AGOSTO DE 2020. Aprova os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da Artrite Reumatoide e da Artrite Idiopática Juvenil. 2020. 193 p.
9. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. PORTARIA CONJUNTA No 09, DE 21 DE MAIO DE 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Psoriásica. 2021. 40 p.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. PORTARIA CONJUNTA No 25, DE 22 DE OUTUBRO DE 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Espondilite Ancilosante. 2018. 24 p.
11. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. PORTARIA No - 24, DE 10 DE SETEMBRO DE 2012. In: Diário Oficial da União. 2012. p. 1.
12. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. PORTARIA No 21, DE 24 DE MAIO DE 2016. In: Diário Oficial da União. 2016. p. 1.
13. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. PORTARIA No 14, DE 11 DE ABRIL DE 2016. In: Diário Oficial da União. 2016. p. 1.
14. Diário Oficial da União. PORTARIA - No 731, DE 26 DE MARÇO DE 2018. 2016. p. 1.
15. Diário Oficial da União. RESOLUÇÃO RE No 297, DE 21 DE JANEIRO DE 2021. 2021. p. 36.
16. Sobrado CW, Sobrado LF. Management of Acute Severe Ulcerative Colitis: A Clinical Update. *ABCD Arq Bras Cir Dig* (São Paulo) [Internet]. 2016 Sep;29(3):201–5. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202016000300201&lng=en&tlng=en

17. Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JW, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 May 18. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000478.pub4>
18. Park SC, Jeon YT. Current and Emerging Biologics for Ulcerative Colitis. *Gut Liver* [Internet]. 2015 Jan 15;9(1):18–27. Disponível em: <http://www.gutnliver.org/journal/DOIx.php?id=10.5009/gnl14226>
19. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet* (London, England). 2017 Apr;389(10080):1756–70.
20. Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2012;380(9853):1606–19.
21. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment. *Am Acad Fam Physicians*. 2007;76(9):1323–30.
22. Janssen-Cilag. Bula do medicamento - Simponi. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Simponi>
23. Dallaqua R. Qualidade de vida e capacidade funcional em pacientes com doenças inflamatórias intestinais. 2015.
24. Lopez-Sanroman A, Carpio D, Calvet X, Romero C, Cea-Calvo L, Julia B, et al. Perceived Emotional and Psychological Impact of Ulcerative Colitis on Outpatients in Spain: UC-LIFE Survey. *Dig Dis Sci*. 2017 Jan;62(1):207–16.
25. Mourad Ouzzani, Hossam Hammady, Zbys Fedorowicz, and Ahmed Elmagarmid. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews* (2016) 5:210, DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
26. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G, Moja L, et al. Biological Agents for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Ann Intern Med* [Internet]. 2014 May 20;160(10):704. Disponível em: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M13-2403>
27. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic Infections With Anti-Tumor Necrosis Factor- α Therapy in Inflammatory Bowel Disease: Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Aug;108(8):1268–76. Disponível em: <https://journals.lww.com/00000434-201308000-00012>
28. Furfaro F, Bezzio C, Ardizzone S, Massari A, de Franchis R, Maconi G. Overview of biological therapy in ulcerative colitis: current and future directions. *J Gastrointest Liver Dis*. 2015 Jun;24(2):203-13. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.242.bezz. PMID: 26114181.
29. Galván-Banqueri M, Vega-Coca MD, Castillo-Muñoz MA, Beltrán Calvo C, Molina López T. Indirect comparison for Anti-TNF drugs in moderate to severe ulcerative colitis. *Farm Hosp organo Of Expr Cient la Soc Esp Farm Hosp*. 2015 Mar;39(2):80–91.
30. Hibi T, Imai Y, Senoo A, Ohta K, Ukyo Y. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study). *J Gastroenterol*. 2017 Oct;52(10):1101-1111. doi: 10.1007/s00535-017-1326-1. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28324167; PMCID: PMC5606947.
31. Hibi T, Kamae I, Pinton P, Ursos L, Iwakiri R, Hather G, Patel H. Efficacy of biologic therapies for biologic-naïve Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis. *Intest Res*. 2021 Jan;19(1):53-61. doi: 10.5217/ir.2019.09146. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32312035; PMCID: PMC7873404.
32. Holubar SD, Holder-Murray J, Flasar M, Lazarev M. Anti-Tumor Necrosis Factor- α Antibody Therapy Management Before and After Intestinal Surgery for Inflammatory Bowel Disease: A CCFR Position Paper. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Nov;21(11):2658-72. doi: 10.1097/MIB.0000000000000603. PMID: 26422516; PMCID: PMC4623843.

33. Kokkinidis DG, Bosdelekidou EE, Iliopoulou SM, Tassos AG, Texakalidis PT, Economopoulos KP, et al. Emerging treatments for ulcerative colitis: a systematic review. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May 14;1–9. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00365521.2017.1326163>
34. Löwenberg M, de Boer N, Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol*. 2014;7:53-59 <https://doi.org/10.2147/CEG.S48741>
35. Mei W-Q, Hu H-Z, Liu Y, Li Z-C, Wang W-G. Infliximab is superior to other biological agents for treatment of active ulcerative colitis: A meta-analysis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015 May 21;21(19):6044–51. Disponível em: http://www.wjgnet.com/1007_9327/full/v21/i19/6044.htm
36. Močko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*. 2016 Aug;36(8):870-9. doi: 10.1002/phar.1785. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27312826.
37. Mozaffari S, Nikfar S, Abdolghaffari AH, Abdollahi M. New biologic therapeutics for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Expert Opin Biol Ther*. 2014 May;14(5):583-600. doi: 10.1517/14712598.2014.885945. Epub 2014 Feb 6. PMID: 24502344.
38. Nigam GB, Bhandare AP, Antoniou GA, Limdi JK. Systematic review and meta-analysis of dermatological reactions in patients with inflammatory bowel disease treated with anti-tumour necrosis factor therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Mar 1;33(3):346-357. doi: 10.1097/MEG.0000000000001917. PMID: 32889976.
39. Paschos P, Katsoula A, Salanti G, Giouleme O, Athanasiadou E, Tsapas A. Systematic review with network meta-analysis: the impact of medical interventions for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 Dec;48(11–12):1174–85. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.15005>
40. Petryszyn P, Ekk-Cierniakowski P, Zurakowski G. Infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab and tofacitinib in moderate to severe ulcerative colitis: comparative cost-effectiveness study in Poland. *Therap Adv Gastroenterol*. 2020 Aug 25;13:1756284820941179. doi: 10.1177/1756284820941179. PMID: 32922513; PMCID: PMC7453458.
41. Rutgeerts P, Feagan BG, Marano CW, Padgett L, Strauss R, Johans J, Adedokun OJ, Guzzo C, Zhang H, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ; PURSUIT-IV study group. Randomised clinical trial: a placebo-controlled study of intravenous golimumab induction therapy for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Sep;42(5):504-14. doi: 10.1111/apt.13291. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26119226; PMCID: PMC4755132.
42. Song YN, Zheng P. Efficacy and safety of tumor necrosis factor- α blockers for ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials. *J Food Drug Anal*. 2015 Mar;23(1):1-10. doi: 10.1016/j.jfda.2014.06.003. Epub 2014 Nov 15. PMID: 28911431.
43. Stidham RW, Lee TCH, Higgins PDR, Deshpande AR, Sussman DA, Singal AG, et al. Systematic review with network meta-analysis: the efficacy of anti-tumour necrosis factor-alpha agents for the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014 Apr;39(7):660–71. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12644>
44. Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B. Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2017 Dec 14;17(1):52. Disponível em: <http://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-017-0602-0>
45. Williams CJ, Peyrin-Biroulet L, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: malignancies with anti-tumour necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar;39(5):447-58. doi: 10.1111/apt.12624. Epub 2014 Jan 20. PMID: 24444171.

46. Zhou H-Y, Guo B, Lufumpa E, Li X-M, Chen L-H, Meng X, et al. Comparative of the Effectiveness and Safety of Biological Agents, Tofacitinib, and Fecal Microbiota Transplantation in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Immunol Invest* [Internet]. 2021 May 19;50(4):323–37. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08820139.2020.1714650>
47. Shah ED, Farida JP, Siegel CA, Chong K, Melmed GY. Risk for Overall Infection with Anti-TNF and Anti-integrin Agents Used in IBD. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2017 Apr;23(4):570–7. Disponível em: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/23/4/570-577/4560754>
48. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2018 May;12(6):635–43.
49. Thorlund K, Druyts E, Toor K, Mills EJ. Comparative efficacy of golimumab, infliximab, and adalimumab for moderately to severely active ulcerative colitis: a network meta-analysis accounting for differences in trial designs. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015 May 4;9(5):693–700. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17474124.2015.1024657>
50. Welty M, Mesana L, Padhiar A, Naessens D, Diels J, van Sanden S, et al. Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020 Apr 2;36(4):595–606. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2020.1716701>
51. Jairath V, Chan K, Lasch K, Keeping S, Agboton C, Blake A, et al. Integrating efficacy and safety of vedolizumab compared with other advanced therapies to assess net clinical benefit of ulcerative colitis treatments: a network meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Mar 4;1–12. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17474124.2021.1880319>
52. Kawalec P, Mikrut A, Łopuch S. Systematic review of the effectiveness of biological therapy for active moderate to severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Jun;29(6):1159–70. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/jgh.12563>
53. Kawalec P, Pilc A. An indirect comparison of infliximab versus adalimumab or golimumab for active ulcerative colitis. *Arch Med Sci*. 2016 Oct 1;12(5):1097–1109. doi: 10.5114/aoms.2016.58682. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27695502; PMCID: PMC5016577.
54. LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 Sep 22; Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008655.pub3>
55. Reinisch W, Gibson PR, Sandborn WJ, Feagan BG, Strauss R, Johanns J, et al. Long-Term Benefit of Golimumab for Patients with Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: Results from the PURSUIT-Maintenance Extension. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2018 Jun 18; Disponível em: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/advance-article/doi/10.1093/ecco-jcc/jjy079/5039659>
56. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Rutgeerts P; PURSUIT-Maintenance Study Group. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):96–109.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.010. Epub 2013 Jun 14. PMID: 23770005
57. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85–95; quiz e14–5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048. Epub 2013 Jun 2. PMID: 23735746

58. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta- Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Sep;18(10):2179-2191.e6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542356520300446>
59. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm* [Internet]. 2018 Dec 26;40(6):1411–9. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11096-018-0743-4>
60. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de Pareceres Técnico - Científicos: 1a edição eletrônica com atualizações da 4a edição impressa. 2021;124.
61. Whiting P, Savovic J, Higgins J, Shea B, Reeves B, Caldwell D, Lasserson T, Davies P, Kleijnen J, Tovey D, Wells G, Churchill R. ROBIS: a new tool to assess the risk of bias in a systematic review. In: *Evidence-Informed Public Health: Opportunities and Challenges. Abstracts of the 22nd Cochrane Colloquium; 2014 21-26 Sep; Hyderabad, India.* John Wiley & Sons; 2014.
62. GRADE Working group. [citado 2016 Ago 10]. Disponível em: <http://www.gradeworkinggroup.org/>.



Análise de Custo-Efetividade

Golimumabe para o tratamento de RCU moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes a uma terapia convencional



1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação econômica do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais, demandado pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), do Ministério da Saúde, e foi elaborado pelo Laboratório de Avaliação Econômica e Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LAETS/UNIRIO), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, cujo objetivo é avaliar a razão de custo-efetividade do golimumabe, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental do golimumabe, comparado ao infliximabe e ao vedolizumabe, para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais no SUS. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde¹.

Foi desenvolvido um modelo econômico baseado em árvore de decisão e modelo de Markov usando o software TreeAge Pro Healthcare 2021. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o *checklist CHEERS Task Force Report*² (Quadro 13).

Quadro 13. Características do modelo de análise de custo-utilidade.

Antecedentes e objetivos	O objetivo desta análise econômica de custo-utilidade, baseada em um modelo de Markov, é avaliar se é custo-efetiva a utilização do golimumabe para o tratamento de pacientes com RCU moderada a grave no SUS, em comparação com o infliximabe e o adalimumabe. Cabe destacar que pelo menos uma outra análise semelhante foi realizada, e os resultados constam no Relatório de Recomendação Nº 480 de outubro de 2019 ¹⁰ .
População-alvo	Pacientes adultos de ambos os sexos, com 40 anos ou mais, portadores de retocolite ulcerativa moderada a grave com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais disponíveis no SUS
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Comparadores	Infliximabe e vedolizumabe
Horizonte temporal	50 anos
Taxa de desconto	5% para custos e utilidades
Medidas de efetividade	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ)
Estimativa de custos	Apenas custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão para a fase de indução e modelo de Markov para manutenção
Análise de sensibilidade	Determinística (diagrama de Tornado) e probabilística (simulação de Monte Carlo)

4. MÉTODOS

Para avaliar a relação entre os custos, expressos em Reais, e as consequências, em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), do tratamento de pacientes com RCU moderada a grave utilizando golimumabe em comparação aos medicamentos vedolizumabe e infliximabe, foi desenvolvida uma análise de custo-utilidade baseada nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde².

¹⁰ http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_biologicos_colite_ulcerativa_DECISO_480_2019.pdf

4.1 População-alvo

A população-alvo do modelo foi composta por pacientes adultos de ambos os sexos com idade média de 40 anos e peso corporal não superior a 80 kg portadores de RCU moderada a grave que falharam no tratamento convencional. Esta avaliação econômica utilizou uma coorte hipotética para povoar o modelo. A definição da idade e do peso dos pacientes para entradas no modelo considerou o perfil dos indivíduos que participaram dos estudos incluídos no PTC, cuja média de idade é de aproximadamente 40 anos e o peso médio de 64 Kg (± 14 kg). Particularmente no que se refere a idade, um estudo transversal realizado em 2015, na Bahia, reportou média de idade de 39,4 anos, portanto, bem próximo da média de idade dos indivíduos que participaram dos estudos incluídos no PTC^{3,10}.

4.2 Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS) em nível federal, motivo pelo qual apenas os custos médicos diretos foram incluídos na análise, referente aos recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos dos medicamentos, procedimentos e exames e os custos envolvidos na administração dos medicamentos biológicos, nas cirurgias e no manejo de eventuais complicações, incluindo diárias de internação hospitalar, se for o caso.

4.3 Comparadores

Os comparadores são os dois medicamentos biológicos já incorporados e disponíveis no SUS para tratar retocolite ulcerativa, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa³: vedolizumabe 300 mg e infliximabe 5 mg/kg de peso.

4.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal da análise no modelo de Markov foi a expectativa de vida dos pacientes. Sendo assim, considerando tratar-se de doença crônica cuja idade de início do paciente na análise foi de 40 anos pelas razões apresentadas anteriormente, foi utilizado um horizonte temporal de 50 anos, tempo razoável para que, no modelo proposto, todos os pacientes da coorte já tenham alcançado seu tempo de expectativa de vida, possibilitando avaliar adequadamente os benefícios dos medicamentos durante toda a sua vida. Para a árvore de decisão, o horizonte temporal foi de seis semanas.

4.5 Taxa de desconto

Foi considerada taxa de desconto de 5%, tanto para custos quanto utilidades. Foram feitas correções de meio-ciclo.

4.6 Desfechos de saúde

A eficácia do golimumabe em relação aos seus comparadores foi estimada com a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e do Benefício Líquido Monetário (BLM) em termos de Anos de Vida Ajustados pela Qualidade (AVAQ). Não foram encontrados na literatura nacional estudos que estimem medidas de utilidade para pacientes com RCU. Sendo assim, foram extrapolados valores relativos a utilidades dos estados de saúde considerados no modelo com base em outros países. Tais estimativas são apresentadas no Quadro 14.

Quadro 14. Estimativas de utilidade para cada estado de saúde considerado no modelo.

Utilidade	Por ano	Referência
Remissão	0,91	Swinburn et al, 2012 ¹⁰
Resposta	0,80	Swinburn et al, 2012 ¹⁰
Doença moderada a grave	0,50	Buckland et al, 2008 ¹¹
Colectomia	0,55	Swinburn et al, 2012 ¹⁰
Remissão pós-cirúrgica	0,59	Swinburn et al, 2012 ¹⁰
Complicações pós-cirúrgicas	0,42	Swinburn et al, 2012 ¹⁰

Fonte: Todas as estimativas de utilidade foram extraídas do estudo de Swinburn et al¹⁰, 2012, incluído no PTC.

4.7 Estimativa de recursos e custos

4.7.1 Custos de aquisição e administração dos medicamentos biológicos

Foram considerados apenas os custos médicos diretos do tratamento da RCU. Para estimar os custos do tratamento com biológicos, foram considerados os preços do golimumabe, do infliximabe e do vedolizumabe informados pelo DAF/SCTIE/MS. Foram considerados uma variação de $\pm 30\%$ sobre os custos com indução, manutenção dos medicamentos e manejo clínico dos doentes para as análises de sensibilidade, considerando a possibilidade de haver a necessidade de ajustes de doses, sobretudo, do infliximabe e do golimumabe, de acordo com a bula.

Levou-se em conta também as posologias para cada um dos medicamentos analisados, segundo as respectivas bulas de seus fabricantes, considerando que os pacientes pesam menos do que 80 kg. As doses foram ajustadas pelo peso no caso do infliximabe, considerando um peso médio de 70 kg. O preço de cada medicamento foi estimado por “mg” do medicamento. A Tabela 11 apresenta a posologia e os preços unitários e por “mg” de cada medicamento. As incertezas quanto a necessidade ou não de ajustes de doses foram tratadas nas análises de sensibilidade.

Tabela 11. Posologia, preços e duração das fases de indução de cada um dos biológicos analisados.

Biológico	Posologia	Preços		Duração da fase de indução
		R\$/mg	R\$/Unidade	
Vedolizumabe* Frasco-ampola 300 mg	300 mg nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas	R\$ 10,73	R\$ 3.218,00	Seis semanas
Infliximabe* Frasco-ampola 100 mg	5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas	R\$ 8,09	R\$ 808,71	Seis semanas
Golimumabe* Seringa 50 mg	200 mg na semana 0 e 100 mg na semana 2. Depois, a dose depende do peso do paciente: 100 mg na semana 6 e a cada quatro semanas se peso \geq 80 kg ou 50 mg na semana 6 e a cada quatro semanas se peso < 80 kg	R\$ 22,47	R\$ 1.123,73	Duas semanas

*DAF/SCTIE/MS.

Os custos com a administração de medicamentos pela via intravenosa – para aqueles que utilizam exclusivamente essa via: infliximabe e vedolizumabe – foram estimados em R\$ 204,15 por dose administrada, o que corresponde ao preço médio pago pelo SUS por uma AIH para o procedimento específico previsto no SIGTAP¹¹ relativo à internação eletiva em leito de clínica médica de média complexidade para tratamento clínico de doenças do aparelho digestivo (Código 03.03.07.009-9 SIGTAP). Portanto, aos custos de cada uma das fases, foram acrescentados os custos correspondentes a uma diária de internação a cada dose administrada. Para a administração subcutânea, não foram considerados custos com diárias de internação para a administração do medicamento por se tratar de medicamento que pode ser aplicado pelo próprio paciente em seu domicílio.

Os custos de aquisição de cada um dos medicamentos biológicos foram estimados multiplicando-se o preço por “mg” do medicamento pelo número de administrações necessárias, de acordo com o esquema de tratamento previsto em bula de cada medicamento analisado. Foram estimados os custos por ciclos de oito semanas, tempo de duração de cada ciclo markoviano. Os custos dos tratamentos em cada uma das fases – indução e manutenção – estão descritos na Tabela 12. Para a análise de sensibilidade do modelo, todos os custos foram variados em $\pm 30\%$.

Tabela 12. Custos em reais de aquisição e administração de biológicos nas fases de indução e manutenção por ciclo de oito semanas.

Biológico	Custos em reais (R\$)			
	Aquisição	Administração	Fase de Indução	Fase de Manutenção
Vedolizumabe	9.654,00	612,45	10.266,45	3.422,15
Infliximabe	8.491,46	612,45	9.103,91	3.034,63
Golimumabe	6.742,38	-	6.742,38	2.247,46

Nota: Os custos estimados de aquisição consideraram o total de doses/mg necessárias para cada fase do tratamento, tendo como referência o preço por mg de cada medicamento apresentado na Tabela 10 e o peso do paciente.

Fonte: Elaboração própria.

¹¹ Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/Tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>

Os custos dos tratamentos com cada um dos biológicos, tanto no primeiro ano, para as fases de indução e manutenção, quanto para o segundo ano, apenas para manutenção, foram estimados de acordo com os custos por “mg” de cada medicamento e suas respectivas posologias. Os valores são apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Custos dos tratamentos no primeiro ano (indução + manutenção) e no segundo ano (manutenção).

Biológico	Custos em Reais (R\$)	
	Ano 1 - Fase de Indução e manutenção	Ano 2 - Fase de Manutenção
Vedolizumabe	30.491,65	21.316,71
Infliximabe	30.498,09	23.571,97
Golimumabe	21.643,03	16.223,61

Fonte: Elaboração própria.

4.7.2 Custos por estados de saúde

As estimativas de custos para os estados de saúde considerados no modelo foram feitas a partir da técnica de microcusteio, considerando os valores de reembolso de procedimentos no SUS, previstos na Tabela do SIGTAP. Foram considerados os seguintes procedimentos:

- Consultas;
- Exames laboratoriais, incluindo rotina pré-operatória (raio-X do tórax, coagulograma e eletrocardiograma - ECG);
- Colonoscopia;
- Cirurgia;
- Tratamento de complicações;
- Internações;
- Administração dos medicamentos.

Os procedimentos acima elencados foram considerados como pressupostos assumido para entradas no modelo com base na recomendação do PCDT de RCU de 2020³, no qual o Ministério da Saúde sugere que aqueles pacientes com doença grave com sinais de comprometimento sistêmico (febre, taquicardia, anemia) devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e devem utilizar corticoide intravenoso inicialmente. Os que tiverem piora e não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou uso de ciclosporina intravenosa em centro com experiência no seu emprego. Nos pacientes com colite aguda grave em uso de azatioprina ou com insuficiência renal, pode-se utilizar indução com infliximabe, que exige, também, administração por via intravenosa, requerendo, portanto, além da internação hospitalar, a realização de exames laboratoriais e de radiodiagnóstico, para prevenção e manejo de eventuais complicações.

Cabe destacar que tanto o número de internações, tempo de permanência e probabilidade de ocorrência de complicações e agravamento do quadro clínico do paciente, sem dúvida, vão impactar diretamente na quantidade e consequentemente, de valores destes procedimentos.

O valor considerado para as consultas médicas foi o procedimento para tratamento de enterites e colites não infecciosas registrada no SIGTAP sob o código 03.03.07.009-9. Para o tratamento cirúrgico de RCU moderada a grave, foi considerada a cirurgia de colectomia total, registrada no SIGTAP sob o código 04.07.02.007-1. Para a colonoscopia, foi considerado o procedimento registrado no SIGTAP sob o código 02.09.01.002-9.

Para tratamento das complicações cirúrgicas, foi considerado o procedimento específico de tratamento de complicações de procedimentos cirúrgicos ou clínicos previstos no SIGTAP sob o código 03.080.400-15 (R\$ 199,33) acrescido do valor relativo a mais seis dias de internação (R\$ 1.224,90). Como já informado anteriormente, o valor referente à administração dos medicamentos considerou o valor médio de uma AIH, código SIGTAP 03.03.07.009-9.

A estimativa dos custos relativos ao tratamento das complicações cirúrgicas considerou que, para os pacientes com doença moderada a grave que não responderem às medidas preconizadas acima, da mesma forma que os pacientes com doença grave com comprometimento sistêmico devem ser acompanhados por equipe cirúrgica pelo risco de necessidade de colectomia em qualquer momento da evolução e por isso, devem ser mantidos internados em ambiente hospitalar por 7 a 10 dias para o manejo das complicações, inclusive, cirúrgicas³. Deve-se considerar, entretanto, que complicações cirúrgicas como a SEPSE, por exemplo, podem resultar em mais tempo de internação.

Em relação aos exames laboratoriais, foi considerado um conjunto de exames a depender da fase do tratamento. Para a fase de indução, além dos exames realizados na fase de manutenção, foram considerados os exames sorológicos e imunológicos de pesquisa de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da hepatite B (anti-Hbs), previsto no SIGTAP sob o código 02.02.03.063-6, e o exame de pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 + HIV-2 (ELISA), previsto no SIGTAP sob o código 02.02.03.030-0, conforme recomendado em bula, antes do início do tratamento. A realização desses exames ou são recomendações de bula, ou são recomendações de exames para reavaliação nos casos de utilização da azatioprina, por exemplo³. Os exames e seus respectivos valores estão descritos na Tabela 14.

Tabela 14. Exames laboratoriais realizados nas fases de indução e manutenção do tratamento com biológicos.

Exame	Código SIGTAP	Preço Unitário
Dosagem de bilirrubinas	02.02.01.020-1	R\$ 2,21
Dosagem de creatinina	02.02.01.031-7	R\$ 1,85
Dosagem de glicose	02.02.01.047-3	R\$ 1,85
Dosagem de potássio	02.02.01.060-0	R\$ 1,81
Dosagem de proteínas totais e frações	02.02.01.062-7	R\$ 1,85
Dosagem de sódio	02.02.01.063-5	R\$ 1,85
Dosagem de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO)	02.02.01.064-3	R\$ 2,01
Dosagem de transaminase glutâmico-pirúvica (TGP)	02.02.01.065-3	R\$ 2,01
Dosagem de ureia	02.02.01.069-4	R\$ 1,85
Dosagem de triglicerídeos	02.02.01.067-8	R\$ 3,51
Dosagem de colesterol total	02.02.01.029-5	R\$ 1,85
Hemograma completo	02.02.02.038-0	R\$ 4,11
Baciloscopia direta para tuberculose	02.02.08.004-8	R\$ 4,20
Total		R\$ 30,96
Pesquisa de anticorpos anti-HIV-1 + HIV-2 (ELISA)	02.02.03.030-0	R\$ 10,00
Pesquisa de anticorpos do vírus da hepatite B (anti-Hbs)	02.02.03.063-6	R\$ 18,55
Total		R\$ 28,55
Rotina pré-operatória (ECG+ Coagulograma + RX de tórax)		R\$ 28,63

Fonte: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

A Tabela 15 mostra os custos dos recursos médicos envolvidos no manejo clínico/tratamento da RCU em cada estado de saúde do modelo de Markov, considerando os valores de reembolso pagos pelo SUS, conforme previsto no SIGTAP.

Tabela 15. Custos associados aos estados de saúde.

Estado de Saúde	Custo em reais
Doença leve	R\$ 1.463,22
Remissão	R\$ 900,46
Doença moderada a grave	R\$ 2.121,00
Cirurgia/colectomia total	R\$ 2.688,34
Complicações pós-cirúrgicas	R\$ 4.207,35
Remissão pós-cirurgia	R\$ 493,50

Fonte: Elaboração própria.

Os custos detalhados dos estados de saúde, considerando o preço de cada item de custo são apresentados na Tabela 16. As justificativas para a realização de cada um desses procedimentos considerados para entradas no modelo e que integram a relação dos itens de custo de cada estado de saúde, já foram apresentadas anteriormente, e teve como referência algumas recomendações feitas PCDT de RCU 2020³ de acordo com a gravidade do paciente.

Tabela 16. Custos detalhados por estado de saúde considerados no modelo.

Itens	Custos(R\$)*	Indução		Remissão		Doença Leve		Doença Ativa		Remissão Cirúrgica		Complicações Cirúrgicas		Colectomia	
		Qtde.	Total (R\$)	Qtde.	Total (R\$)	Qtde.	Total (R\$)	Qtde.	Total (R\$)	Qtde.	Total (R\$)	Qtde.	Total (R\$)	Qtde.	Total (R\$)
Consulta	204,15	2	408,30	2	408,30	4,5	918,68	6,5	1.326,98	1,5	306,23	1,75	357,26	-	0
Exames ^a	30,96	1	30,96	3,3	102,16	3,9	120,74	6,5	201,24	1,5	46,44	3,3	102,16	2	30,90
Exames ^b	28,55	1	28,55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
Exames ^c	4,20	1	4,20	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0
Exames ^d	28,63	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	28,63
Hospitalização ¹	1.224,90	-	0	0,3	367,47	0,3	367,47	0,3	367,47	-	0	3	3.674,70	1	1.224,90
Colonoscopia	112,66	1	112,66	0,22	22,53	0,50	56,33	2	225,32	1,25	140,83	0,65	73,23	-	0
Cirurgia	1.403,91	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	1	1.403,91
Total (R\$)			584,67		900,46		1.463,22		2.121,00		493,50		4.207,35		2.688,34

*Preços unitários em Reais (R\$); ¹Hospitalização relativo a seis dias de internação (tempo máximo de permanência).

^aExames de bioquímica do sangue e hemograma; ^bExames de pesquisa de anticorpos; ^cExame de baciloscopia para tuberculose; ^dExames de rotina pré-operatória incluindo a realização de exame de tempo de atividade da protrombina (SIGTAP código 02.02.02.014-2), exame de tempo de tromboplastina parcial (SIGTAP código 02.02.02.013-4) e RX de tórax em perfil e posteroanterior (SIGTAP Código 02.04.03.015-3), exame de tempo de coagulação (SIGTAP código 02.02.02.007-0), exame de tempo de sangramento (SIGTAP código 02.02.02.009-6) e um eletrocardiograma (SIGTAP Código 02.11.02.003-6).

Qtde. Quantidade necessária do item de custo.

Fonte: Apenas as quantidades requeridas foram extraídas do Relatório 480 da Conitec. Todos os custos foram estimados a partir de informações contidas no SIGTAP.



4.8 Eficácia

As taxas de resposta ao tratamento na fase de indução foram consideradas como medidas de eficácia das intervenções na árvore de decisão, assim como as probabilidades de transição devido aos efeitos dos tratamentos na fase de manutenção foram consideradas no modelo de Markov. As estimativas relativas às taxas de resposta na fase de indução foram retiradas do Relatório nº 480 da Conitec, extrapoladas do artigo de Wilson et al¹². A Tabela 17 apresenta as estimativas de taxas de resposta na fase de indução.

Tabela 17. Variáveis utilizadas no modelo relativas às taxas de resposta ao tratamento na fase de indução com biológicos.

Indução	Resposta	Menor	Maior
Vedolizumabe	0,623	0,588	0658
Infliximabe	0,681	0,622	0,739
Golimumabe	0,570	0,509	0,630

Fonte: Todas as estimativas de probabilidade de transição foram extraídas do Relatório nº 480 da Conitec, que alude ao estudo de Wilson et al¹².

Com relação à taxa de mortalidade, foi considerada a tábua de mortalidade do IBGE 2019¹² como mortalidade geral da população brasileira para cada faixa etária (Tabela 18). Todos os pacientes, em qualquer estado de saúde, estavam sujeitos à tal probabilidade de morte (estado de saúde absorvedor).

A opção por não considerar a mortalidade por RCU justifica-se pela dificuldade de se encontrar na literatura, estimativas confiáveis de mortalidade pela forma moderada ou grave da doença na população, sobretudo, na população brasileira e muito menos os impactos da utilização de biológicos sobre essas taxas. Sendo assim, considerando tratar-se de uma doença cujos pacientes embora possam permanecer em remissão por longos períodos, a probabilidade de ausência de recidiva por 2 anos é de apenas 20%³, a opção por considerar a mortalidade por qualquer causa no modelo, possibilitou acompanhar, na coorte hipotética, todos pacientes ao longo de sua expectativa de vida.

O limite máximo de idade assumido no modelo para os pacientes foi de 100 anos, para os quais a probabilidade de morte foi de 100%. Como a tábua de mortalidade considera uma única probabilidade de morte para indivíduos com 80 anos ou mais, incluímos a idade de 100 anos na tábua para que, após os 79 anos, o *software* TreeAge® fizesse uma interpolação linear entre os 79 e 100 anos de idade, a partir da qual a probabilidade de morte foi considerada de 100%.

¹² <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=downloads>

Tabela 18. Tábua de mortalidade. IBGE, 2019.

Idade	Probabilidade de morte	Idade	Probabilidade de morte
40	0,002380252	61	0,010942586
41	0,002533481	62	0,01179698
42	0,002710318	63	0,012747264
43	0,002914075	64	0,013799466
44	0,003143153	65	0,014935721
45	0,00339424	66	0,016177568
46	0,003664214	67	0,017578265
47	0,00395325	68	0,01916758
48	0,004260606	69	0,020941049
49	0,004588348	70	0,022855397
50	0,004942091	71	0,024913925
51	0,005323101	72	0,027177528
52	0,005728301	73	0,029674582
53	0,006158157	74	0,032408835
54	0,006616386	75	0,035344703
55	0,007114036	76	0,03849994
56	0,007651761	77	0,041953374
57	0,008221955	78	0,04575308
58	0,008824783	79	0,049912084
59	0,009470267	100	1
60	0,010170969		

Fonte: Tábua de mortalidade geral IBGE, 2019.

4.8.1. Probabilidades de transição entre os estados de saúde considerados no modelo

Em relação aos estados de saúde, considerou-se no modelo como remissão clínica a obtenção de um escore Mayo 0-2; como doença leve, um escore Mayo 3-5; como doença moderada a grave, um escore Mayo 6-12¹¹; como cirurgia, a cirurgia de colectomia total; como remissão pós-cirúrgica, a mesma condição assumida para remissão clínica e como complicações pós-cirúrgicas, qualquer complicação cirúrgica da terapêutica das doenças colorretais que envolvem ressecções e anastomoses de extensões mórbidas variáveis que prolongam o período de internação hospitalar, como a hemorragia anastomótica, a estenose e a fístula¹².

A deiscência da anastomose por infecção, complicação com potencial de provocar consequências mais graves que podem resultar em peritonite generalizada e sepse, casos em que os custos costumam ser bem maiores, não foi considerada no modelo¹².

A Tabela 19 apresenta as estimativas de probabilidades de transição dos indivíduos entre os estados de saúde no modelo de Markov, considerando cada um dos medicamentos biológicos avaliados.

Tabela 19. Probabilidade de transição devido aos efeitos do tratamento na fase de manutenção com biológicos

	Doença leve			Remissão clínica			Doença moderada/grave			Cirurgia		
	Médio	Menor	Maior	Médio	Menor	Maior	Médio	Menor	Maior	Médio	Menor	Maior
Vedolizumabe												
Doença leve	0,620	0,491	0,737	0,200	0,160	0,240	0,180	0,145	0,217	0,000	0,000	0,000
Remissão	0,073	0,025	0,143	0,927	0,857	0,975	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Doença moderada/grave	0,281	0,184	0,389	0,000	0,000	0,000	0,711	0,604	0,807	0,008	0,0064	0,0096
Infliximabe												
Doença leve	0,678	0,575	0,773	0,027	0,019	0,030	0,295	0,206	0,390	0,000	0,000	0,000
Remissão	0,080	0,146	0,032	0,920	0,850	0,960	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Doença moderada/grave	0,159	0,089	0,244	0,000	0,000	0,000	0,830	0,750	0,900	0,008	0,0064	0,0096
Golimumabe												
Doença leve	0,622	0,544	0,697	0,050	0,040	0,060	0,323	0,259	0,390	0,000	0,000	0,000
Remissão	0,053	0,023	0,093	0,947	0,907	0,977	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Doença moderada/grave	0,179	0,123	0,244	0,000	0,000	0,000	0,813	0,749	0,869	0,008	0,0064	0,0096

Fonte: Todas as estimativas de probabilidade de transição foram extraídas do Relatório nº 480 da Conitec, que alude ao estudo de Wilson et al, 2018.

4.9 Pressupostos

Foi assumido como pressuposto do modelo que todos os pacientes têm peso corporal médio de 70 kg. Como a dosagem de manutenção de golimumabe passa de 50mg para 100mg em pacientes com 80kg ou mais, os parâmetros de custo foram variados em 30% para incluir as incertezas do modelo no que se refere aos custos do tratamento para pacientes com peso superior a 80kg na análise de sensibilidade determinística, de modo a se avaliar o impacto da alteração de dose no resultado.

Também foi assumido como pressuposto que os pacientes seriam submetidos, se fosse o caso, a uma única cirurgia de colectomia e que, caso ocorresse alguma complicação pós-operatória, os pacientes não seriam submetidos a novas intervenções cirúrgicas, mas apenas ao manejo clínico das complicações. Em havendo complicações cirúrgicas, os pacientes deverão permanecer internados por pelo menos mais seis dias para tratamento clínico das complicações.

Apenas os pacientes que respondem à fase de indução do tratamento seguiram para a fase de manutenção. Aqueles que não responderam à fase de indução deixaram a coorte, assumindo como pressuposto arbitrário, que não seria possível ajustes de doses ou trocas de medicamentos, uma vez que, para esse momento (fase de indução), optou-se por uma árvore de decisão, portanto, um modelo estático, o que tornaria praticamente impossível pensar na possibilidades de simular no nível do paciente, de modo que fosse contemplado no modelo, a possibilidade de ajuste de doses ou trocas de medicamentos, diante da falha na indução.

Para os pacientes de falharam na fase de indução, foi atribuída uma utilidade de 0,55, compatível com a utilidade da doença ativa moderada a grave. O modelo considerou ciclos markovianos com duração de oito semanas cada, considerando os intervalos entre os ciclos de tratamento com os biológicos analisados na fase de manutenção.

Foi assumido como pressuposto que a probabilidade de complicação de cirurgias de 5% adotada no Relatório nº 480 da Conitec, para efeitos de análise de sensibilidade, poderá variar no modelo entre 0% e 10%, e que a probabilidade de remissão pós-cirurgia de 95%, adotada pela Conitec no mesmo Relatório, poderá variar entre 90% e 100%. Em ambos os casos, as variações desses parâmetros foram arbitrárias.

O modelo prevê ainda que as pessoas com complicações pós-cirúrgicas, todas elas de menor gravidade, excluindo-se, portanto, os casos de sepse, terão um decréscimo de utilidade de 0,17 em relação àqueles em remissão pós-cirúrgica, seguindo o estudo de Arseneau et al (2006)⁹ e as considerações do Relatório nº 480 da Conitec.

Todos os pacientes foram submetidos, na fase de indução, a pelo menos um exame imunológico de testagem para hepatite B (anti-Hbs) e AIDS ELISA (anti-HIV-1 e 2), além de testes para tuberculose. Somente os pacientes negativos para esses exames iniciam o tratamento com os medicamentos biológicos analisados.

Em relação aos exames pré-operatórios de colectomia, o modelo assumiu como pressuposto que serão realizados os seguintes exames: exames de bioquímica do sangue e hemograma; exames de pesquisa de anticorpos; exame de baciloscopia para tuberculose e exames de rotina pré-operatória, incluindo a realização de exame de tempo de atividade da protrombina (SIGTAP código 02.02.02.014-2), exame de tempo de tromboplastina parcial (SIGTAP código 02.02.02.013-4) e RX de tórax em perfil e pósterio-anterior (SIGTAP Código 02.04.03.015-3), exame de tempo de coagulação (SIGTAP código 02.02.02.007-0), exame de tempo de sangramento (SIGTAP código 02.02.02.009-6) e eletrocardiograma (SIGTAP Código 02.11.02.003-6).

4.10 Modelo econômico

Os pacientes entram no modelo de árvore de decisão (Figura 10), com RCU moderada a grave aos 40 anos de idade, conforme já justificado anteriormente, após terem falhado no tratamento convencional e passam a fazer o tratamento de primeira linha, ou com o infliximabe, ou com o golimumabe ou com o vedolizumabe, sem considerar a possibilidade de trocas ou ajustes de doses, devido as dificuldades apresentadas anteriormente.



Figura 13. Estrutura do modelo de árvore de decisão para a fase de indução do tratamento com os biológicos.

Aqueles que respondem ao tratamento na fase de indução seguem o tratamento e com o mesmo medicamento biológico na fase de manutenção e passam a integrar a coorte de pacientes no modelo de Markov (Figura 13), enquanto aqueles que falharam deixam o modelo, pelas razões já apresentadas anteriormente, não seguem para a fase de manutenção e, portanto, não entram na coorte de Markov. O modelo de Markov proposto teve por base os modelos desenvolvidos por Wilson (2018)³, e utilizado como referência, também, pela Conitec no relatório 480⁷.

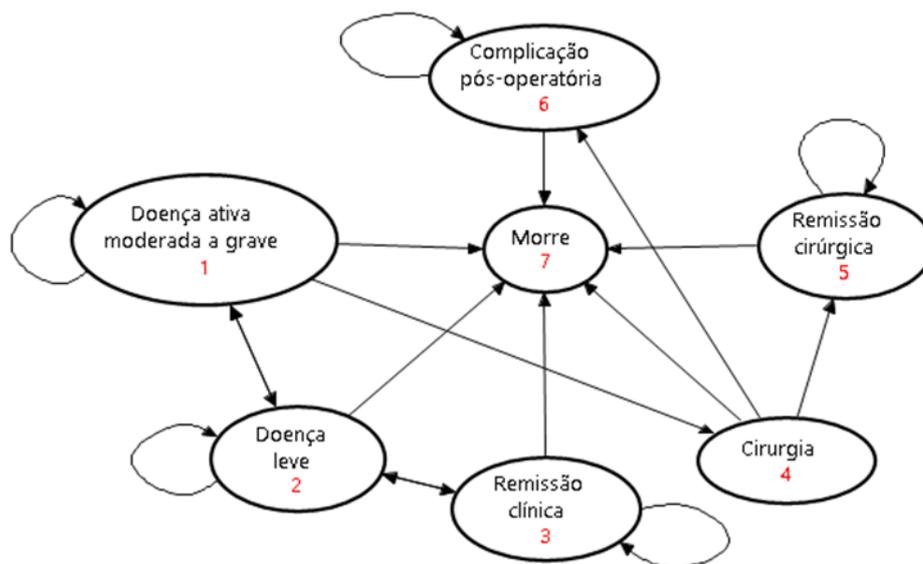


Figura 14. Estrutura do modelo de Markov para a fase de indução com os estados de transição.

Na estrutura do modelo (Figura 14), as setas representam as possíveis transições entre os estados de saúde. Apenas os pacientes que respondem ao tratamento seguem para a fase de manutenção, portanto, passam a compor a coorte de pacientes no modelo de Markov. As variáveis imputadas no modelo, sua descrição e seus respectivos parâmetros são apresentados na Tabela 20.

Tabela 20. Variáveis consideradas no modelo e seus respectivos parâmetros.

Nome da Variável	Descrição da Variável	Média	Menor	Maior
C_Cirurgia	Custo da cirurgia	R\$ 2.688,34	R\$ 1.881,83	R\$ 3.494,84
C_COMP	Custo da complicação cirúrgica	R\$ 4.207,35	R\$ 2.945,14	R\$ 5.469,55
C_DL	Custo doença leve	R\$ 1.463,31	R\$ 1.024,32	R\$ 1.902,31
C_DMG	Custo doença ativa moderada a grave	R\$ 2.121,00	R\$ 1.484,70	R\$ 2.757,30
C_IND	Custo indução	R\$ 612,45	R\$ 428,71	R\$ 796,18
C_IND_GOL	Custo indução GOL	R\$ 6.742,38	R\$ 4.719,66	R\$ 8.765,09
C_IND_IFX	Custo indução IFX	R\$ 9.103,91	R\$ 6.372,73	R\$ 11.835,08
C_IND_VDZ	Custo indução VDZ	R\$ 10.266,45	R\$ 7.186,51	R\$ 13.346,38
C_MANU_GOL	Custo manutenção	R\$ 2.247,46	R\$ 1.573,22	R\$ 2.921,69
C_MANU_IFX	Custo manutenção INF	R\$ 3.034,63	R\$ 2.124,24	R\$ 3.945,01
C_MANU_VDZ	Custo manutenção VDZ	R\$ 3.422,15	R\$ 2.395,50	R\$ 4.448,79
C_REM_CIR	Custo remissão cirúrgica	R\$ 493,50	R\$ 345,45	R\$ 641,55
C_REM_CLIN	Custo remissão clínica	R\$ 900,00	R\$ 630,00	R\$ 1.170,00
Idade_Inicial*	Idade de entrada na coorte	40	28	52



P_COMP_CIR	Probabilidade de complicação cirúrgica	0,05	0,00	0,05
P_REM_POS_CIR	Probabilidade remissão cirúrgica	0,95	0,95	1,00
P_RESP_IND_GOL	Probabilidade resposta indução GOL	0,5695	0,51	0,63
P_RESP_IND_IFX	Probabilidade resposta indução IFX	0,6805	0,62	0,74
P_RESP_IND_VDZ	Probabilidade resposta indução VDZ	0,623	0,59	0,66
P_TRAN_DL_DL_GOL	Probabilidade de transição DL_DL_GOL	0,623	0,54	0,70
P_TRAN_DL_DMG_GOL	Probabilidade de transição DL_DMG_GOL	0,323	0,26	0,39
P_TRAN_DL_REM_GOL	Probabilidade transição DL_REM_GOL	0,05	0,04	0,06
P_TRAN_DMG_CIR_GOL	Probabilidade de transição DMG_CIR_GOL	0,008	0,01	0,01
P_TRAN_DMG_DL_GOL	Probabilidade transição DMG_DL_GOL	0,179	0,12	0,24
P_TRAN_DMG_DMG_GOL	Probabilidade transição DMG_DMG_GOL	0,813	0,75	0,87
P_TRAN_IFX_DL_DL	Probabilidade transição DL_DL_IFX	0,678	0,58	0,77
P_TRAN_IFX_DL_DMG	Probabilidade transição DL_DMG_IFX	0,295	0,21	0,39
P_TRAN_IFX_DL_REM	Probabilidade transição DL_REM_IFX	0,027	0,02	0,03
P_TRAN_IFX_DMG_CIR	Probabilidade transição DMG_CIR_IFX	0,008	0,01	0,01
P_TRAN_IFX_DMG_DL	Probabilidade transição DMG_DL_IFX	0,159	0,09	0,24
P_TRAN_IFX_DMG_DMG	Probabilidade transição DMG_DMG_IFX	0,83	0,75	0,90
P_TRAN_IFX_REM_DL	Probabilidade transição REM_DL_IFX	0,08	0,03	0,15
P_TRAN_IFX_REM_REM	Probabilidade transição REM_REM_IFX	0,92	0,85	0,96
P_TRAN_REM_DL_GOL	Probabilidade transição REM_DL_GOL	0,053	0,02	0,09
P_TRAN_REM_REM_GOL	Probabilidade transição REM_REM_GOL	0,947	0,91	0,98
P_VDZ_TRAN_DL_DL	Probabilidade transição DL_DL_VDZ	0,62	0,49	0,74
P_VDZ_TRAN_DL_DMG	Probabilidade transição DL_DMG_VDZ	0,18	0,15	0,22
P_VDZ_TRAN_DL_REM	Probabilidade transição DL-REM_VDZ	0,2	0,16	0,24
P_VDZ_TRAN_DMG_CIR	Probabilidade transição DMG_CIR_VDZ	0,008	0,01	0,01
P_VDZ_TRAN_DMG_DL	Probabilidade transição DMG_DL_VDZ	0,281	0,18	0,39
P_VDZ_TRAN_DMG_DMG	Probabilidade transição DMG_DMG_VDZ	0,711	0,60	0,81
P_VDZ_TRAN_REM_DL	Probabilidade transição REM_DL_VDZ	0,073	0,03	0,14
P_VDZ_TRAN_REM_REM	Probabilidade transição REM_REM_VDZ	0,927	0,86	0,98
TEMPO do CICLO	Duração do ciclo em anos	0,15	0,15	0,15
U_COLECTOMIA	Utilidade colectomia	0,55	0,39	0,72
U_COMP_CIR	Utilidade complicação pós-operatória	0,42	0,29	0,55
U_DL	Utilidade doença leve	0,8	0,56	0,80
U_DMG	Utilidade doença moderada a grave	0,55	0,38	0,72
U_REM_CLIN	Utilidade remissão clínica	0,91	0,64	0,91
U_REM_POS_CIR	Utilidade remissão pós-cirúrgica	0,59	0,41	0,77

Notas: C = Custos; P = Probabilidade; U = Utilidade; COMP = Complicação; REM = Remissão; CIR = Cirurgia; POS = Pós; CLIN = Clínica; TRAN = Transição; DMG = Doença moderada a grave; DL = Doença leve; IND = Indução; MAN = Manutenção; IFX = Infiximabe; GOL = Golimumabe; VDZ = Vedolizumabe. Os valores máximos e mínimos dos custos imputados no modelo correspondem a uma variação de $\pm 30\%$ dos valores médios na raiz do modelo no TreeAge. * Considerou idades mínimas, média e máximas de entrada no modelo apenas para fins de análise de sensibilidade determinística. As médias dos custos dos medicamentos foram variados em 30%.

4.11 Análise de sensibilidade

A robustez do modelo foi avaliada a partir de análises de sensibilidade. Foram realizadas análises de sensibilidade probabilísticas (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e análises de sensibilidade determinísticas multivariada (representação de gráfico de Tornado), a fim de analisar os impactos da variação dos parâmetros do modelo sobre os

resultados do ICER. Limiar de disposição de pagar foi considerado no modelo apenas para as análises de sensibilidade, tendo como referência o valor de três PIB per-capita em 2020¹³, igual a R\$ 35.172,00. Portanto, o limiar de disposição de pagar assumido para as análises de sensibilidade do modelo foi de R\$ 105.516,00.

No gráfico de Tornado, para a realização da análise de sensibilidade determinística, foram consideradas as variáveis e suas respectivas variações de parâmetros apresentadas na Tabela 20.

Para as análises de sensibilidade probabilísticas, realizadas utilizando simulações de Monte Carlo. As probabilidades de resposta aos tratamentos e de iniciar em um dos estados de saúde e as probabilidades de transição entre os estados foram variados considerando a distribuição beta. Os custos associados aos estados de saúde aos tratamentos com os biológicos foram variados considerando a distribuição gama. A descrição e os parâmetros alfa, lambda e beta de acordo com cada distribuição atribuída às variáveis do modelo e seus respectivos valores são apresentados na Tabela 21.

Tabela 21. Distribuições, valores e parâmetros atribuídos para cada uma das variáveis do modelo.

Descrição das variáveis do modelo	Dist.	Parâmetro alfa	Parâmetros Lambda (Dist. Gama) e Beta (Dist. Beta)
Dist. custos cirurgia de colectomia	Gama	$((2688,34)^2)/((1140,57)^2)$	$(2688,34)/((1140,57)^2)$
Dist. custos complicação cirúrgica	Gama	$((4090,35)^2)/((1619,56)^2)$	$(4090,35)/((1619,56)^2)$
Dist. custos doença leve	Gama	$((1463,315)^2)/((620,832)^2)$	$(1463,315)/((620,832)^2)$
Dist. custos doença moderada a grave	Gama	$((2121)^2)/((899,864)^2)$	$(2121)/((899,864)^2)$
Dist. custos indução GOL	Gama	$((6742,38)^2)/((2860,55)^2)$	$(6742,38)/((2860,55)^2)$
Dist. custos indução IFX	Gama	$((9103,91)^2)/((3862,46)^2)$	$(9103,91)/((3862,46)^2)$
Dist. custos indução VDZ	Gama	$((10266,45)^2)/((4355,69)^2)$	$(10266,45)/((4355,69)^2)$
Dist. custo manutenção GOL	Gama	$((2247,46)^2)/((953,51)^2)$	$(2247,46)/((953,51)^2)$
Dist. custos manutenção IFX	Gama	$((3034,63)^2)/((1287,48)^2)$	$(3034,63)/((1287,48)^2)$
Dist. custo manutenção VDZ	Gama	$((3422,15)^2)/((1451,90)^2)$	$(3422,15)/((1451,90)^2)$
Dist. custos remissão cirúrgica	Gama	$((493,50)^2)/((209,37)^2)$	$(493,50)/((209,37)^2)$
Dist. custos remissão clínica	Gama	$((900)^2)/((381,84)^2)$	$(900)/((381,84)^2)$
Dist. probabilidade de complicação cirurgia	Beta	$((0,03)^2 * (1 - (0,03)) / ((0,04)^2 - (0,03))$	$((1 - (0,03)) * ((1 - (0,03)) * (0,03)) / ((0,04)^2 - 1))$
Dist. probabilidade de remissão pós-cirurgia	Beta	$((0,98)^2 * (1 - (0,98)) / ((0,04)^2 - (0,98))$	$((1 - (0,98)) * ((1 - (0,98)) * (0,98)) / ((0,04)^2 - 1))$
Dist. probabilidade de resposta indução GOL	Beta	$((0,57)^2 * (1 - (0,57)) / ((0,09)^2 - (0,57))$	$((1 - (0,57)) * ((1 - (0,57)) * (0,57)) / ((0,09)^2 - 1))$
Dist. probabilidade de resposta indução IFX	Beta	$((0,68)^2 * (1 - (0,68)) / ((0,08)^2 - (0,68))$	$((1 - (0,68)) * ((1 - (0,68)) * (0,68)) / ((0,08)^2 - 1))$
Distribuição probabilidade indução VDZ	Beta	$((0,62)^2 * (1 - (0,62)) / ((0,05)^2 - (0,62))$	$((1 - (0,62)) * ((1 - (0,62)) * (0,62)) / ((0,05)^2 - 1))$
Dist. prob. transição DL/DL_GOL	Beta	$((0,62)^2 * (1 - (0,62)) / ((0,11)^2 - (0,62))$	$((1 - (0,62)) * ((1 - (0,62)) * (0,62)) / ((0,11)^2 - 1))$
Dist. prob. transição DL/DMG_GOL	Beta	$((0,32)^2 * (1 - (0,32)) / ((0,09)^2 - (0,32))$	$((1 - (0,32)) * ((1 - (0,32)) * (0,32)) / ((0,09)^2 - 1))$
Dist. prob. transição DL/REM_GOL	Beta	$((0,05)^2 * (1 - (0,05)) / ((0,01)^2 - (0,05))$	$((1 - (0,05)) * ((1 - (0,05)) * (0,05)) / ((0,01)^2 - 1))$
Dist. prob. transição DMG para CIR em todos os biológicos	Beta	$((0,008)^2 * (1 - (0,008)) / ((0,00226)^2 - (0,008))$	$((1 - (0,008)) * ((1 - (0,008)) * (0,008)) / ((0,00226)^2 - 1))$
Dist. prob. transição DMG/DL_GOL	Beta	$((0,18)^2 * (1 - (0,18)) / ((0,09)^2 - (0,18))$	$((1 - (0,18)) * ((1 - (0,18)) * (0,18)) / ((0,09)^2 - 1))$
Dist. prob. transição DMG/DMG_GOL	Beta	$((0,81)^2 * (1 - (0,81)) / ((0,08)^2 - (0,81))$	$((1 - (0,81)) * ((1 - (0,81)) * (0,81)) / ((0,08)^2 - 1))$

¹³ <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/>

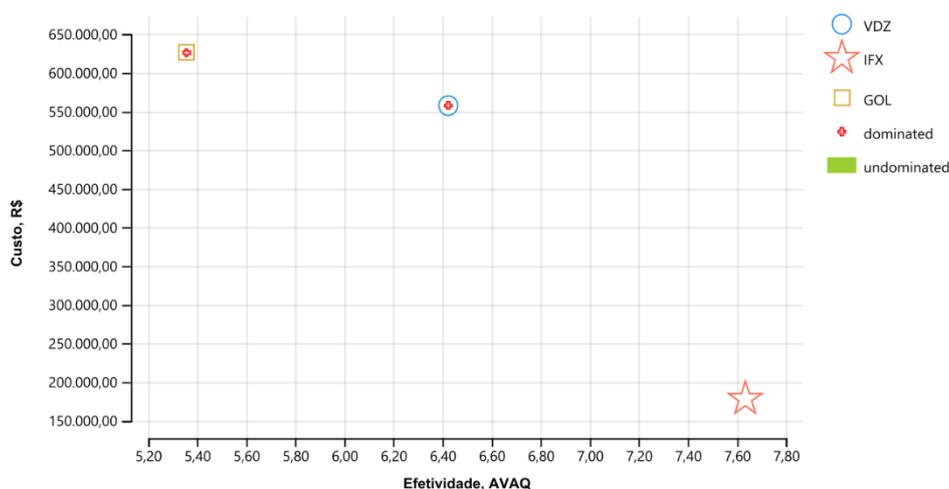
Dist. prob. transição DL/DL_IFX	Beta	$((0,67)^2 * (1 - (0,67)) / ((0,14)^2 - (0,67)))$	$((1 - (0,67)) * (((1 - (0,67)) * (0,67)) / ((0,14)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição DL/DMG_IFX	Beta	$((0,30)^2 * (1 - (0,30)) / ((0,13)^2 - (0,30)))$	$((1 - (0,30)) * (((1 - (0,30)) * (0,30)) / ((0,13)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição DL/REM_IFX	Beta	$((0,027)^2 * (1 - (0,027)) / ((0,01)^2 - (0,027)))$	$((1 - (0,027)) * (((1 - (0,027)) * (0,027)) / ((0,01)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição DMG/DL_IFX	Beta	$((0,16)^2 * (1 - (0,16)) / ((0,11)^2 - (0,16)))$	$((1 - (0,16)) * (((1 - (0,16)) * (0,16)) / ((0,11)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição DMG/DMG_IFX	Beta	$((0,83)^2 * (1 - (0,83)) / ((0,11)^2 - (0,83)))$	$((1 - (0,83)) * (((1 - (0,83)) * (0,83)) / ((0,11)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição REM/REM_IFX	Beta	$((0,92)^2 * (1 - (0,92)) / ((0,08)^2 - (0,92)))$	$((1 - (0,92)) * (((1 - (0,92)) * (0,92)) / ((0,08)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição REM/DL_GOL	Beta	$((0,06)^2 * (1 - (0,06)) / ((0,05)^2 - (0,06)))$	$((1 - (0,06)) * (((1 - (0,06)) * (0,06)) / ((0,05)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição REM/REM_GOL	Beta	$((0,94)^2 * (1 - (0,94)) / ((0,05)^2 - (0,94)))$	$((1 - (0,94)) * (((1 - (0,94)) * (0,94)) / ((0,05)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição DL/DMG_VDZ	Beta	$((0,18)^2 * (1 - (0,18)) / ((0,05)^2 - (0,18)))$	$((1 - (0,18)) * (((1 - (0,18)) * (0,18)) / ((0,05)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição DL/DL_VDZ	Beta	$((0,62)^2 * (1 - (0,62)) / ((0,17)^2 - (0,62)))$	$((1 - (0,62)) * (((1 - (0,62)) * (0,62)) / ((0,17)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição DL/REM_VDZ	Beta	$((0,20)^2 * (1 - (0,20)) / ((0,06)^2 - (0,20)))$	$((1 - (0,20)) * (((1 - (0,20)) * (0,20)) / ((0,06)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição DMG/DL_VDZ	Beta	$((0,29)^2 * (1 - (0,29)) / ((0,14)^2 - (0,29)))$	$((1 - (0,29)) * (((1 - (0,29)) * (0,29)) / ((0,14)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição DMG/DMG_VDZ	Beta	$((0,71)^2 * (1 - (0,71)) / ((0,14)^2 - (0,71)))$	$((1 - (0,71)) * (((1 - (0,71)) * (0,71)) / ((0,14)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição REM/DL_VDZ	Beta	$((0,084)^2 * (1 - (0,084)) / ((0,083)^2 - (0,084)))$	$((1 - (0,084)) * (((1 - (0,084)) * (0,084)) / ((0,083)^2 - 1)))$
Dist. prob. transição REM/REM_VDZ	Beta	$((0,927)^2 * (1 - (0,927)) / ((0,08)^2 - (0,927)))$	$((1 - (0,927)) * (((1 - (0,927)) * (0,927)) / ((0,08)^2 - 1)))$
Dist. utilidade da cirurgia de colestomia	Beta	$((0,55)^2 * (1 - (0,55)) / ((0,23)^2 - (0,55)))$	$((1 - (0,55)) * (((1 - (0,55)) * (0,55)) / ((0,23)^2 - 1)))$
Dist. utilidade da complicação cirúrgica	Beta	$((0,42)^2 * (1 - (0,42)) / ((0,18)^2 - (0,42)))$	$((1 - (0,42)) * (((1 - (0,42)) * (0,42)) / ((0,18)^2 - 1)))$
Dist. utilidade da doença leve	Beta	$((0,68)^2 * (1 - (0,68)) / ((0,17)^2 - (0,68)))$	$((1 - (0,68)) * (((1 - (0,68)) * (0,68)) / ((0,17)^2 - 1)))$
Dist. utilidade da doença moderada a grave	Beta	$((0,55)^2 * (1 - (0,55)) / ((0,24)^2 - (0,55)))$	$((1 - (0,55)) * (((1 - (0,55)) * (0,55)) / ((0,24)^2 - 1)))$
Dist. utilidade da remissão clínica	Beta	$((0,77)^2 * (1 - (0,77)) / ((0,19)^2 - (0,77)))$	$((1 - (0,77)) * (((1 - (0,77)) * (0,77)) / ((0,19)^2 - 1)))$
Dist. utilidade da remissão pós-cirúrgica	Beta	$((0,59)^2 * (1 - (0,59)) / ((0,25)^2 - (0,59)))$	$((1 - (0,59)) * (((1 - (0,59)) * (0,59)) / ((0,25)^2 - 1)))$
Dist. custo da indução	Gama	$((612,45)^2 / ((259,84)^2))$	$(612,45) / ((259,84)^2)$

Notas: C = Custos; P = Probabilidade; U = Utilidade; COMP = Complicação; REM = Remissão; CIR = Cirurgia; POS = Pós; CLIN = Clínica; TRAN = Transição; DMG = Doença moderada a grave; DL = Doença leve; IND = Indução; MAN = Manutenção; IFX = Infiximabe; GOL = Golimumabe; VDZ = Vedolizumabe. Dist = Distribuição.

5. RESULTADOS

Levando-se em consideração os custos apresentados, bem como as probabilidades de transição no modelo de Markov e os efeitos clínicos decorrentes do tratamento do golimumabe comparado, no caso-base, ao infliximabe e ao vedolizumabe, os resultados da análise de custo-efetividade sugerem que o infliximabe, com um custo por AVAQ de R\$ R\$ 23.334,97, foi a opção de tratamento mais custo-efetiva, dominando absolutamente tanto o vedolizumabe quanto o golimumabe, conforme demonstrado no plano de custo-efetividade (Figura 15).

Análise de Custo-Efetividade



Nota: GOL= golimumabe; VDZ= vedolizumabe; IFX= infliximabe.

Figura 15. Gráfico da Análise de Custo-Efetividade.

O uso de golimumabe em relação ao infliximabe resultou em um incremento de custo por AVAQ ganho de R\$ 93.468,16. Quando comparado ao vedolizumabe, o incremento foi de R\$ 29.947,83. O vedolizumabe em relação ao infliximabe resultou em um incremento de custo por AVAQ ganho, de R\$ 63.520,33. A Tabela 22 mostra o relatório sumário dos resultados da análise de custo-utilidade.

Tabela 22. Resultado da análise determinística de custo-utilidade.

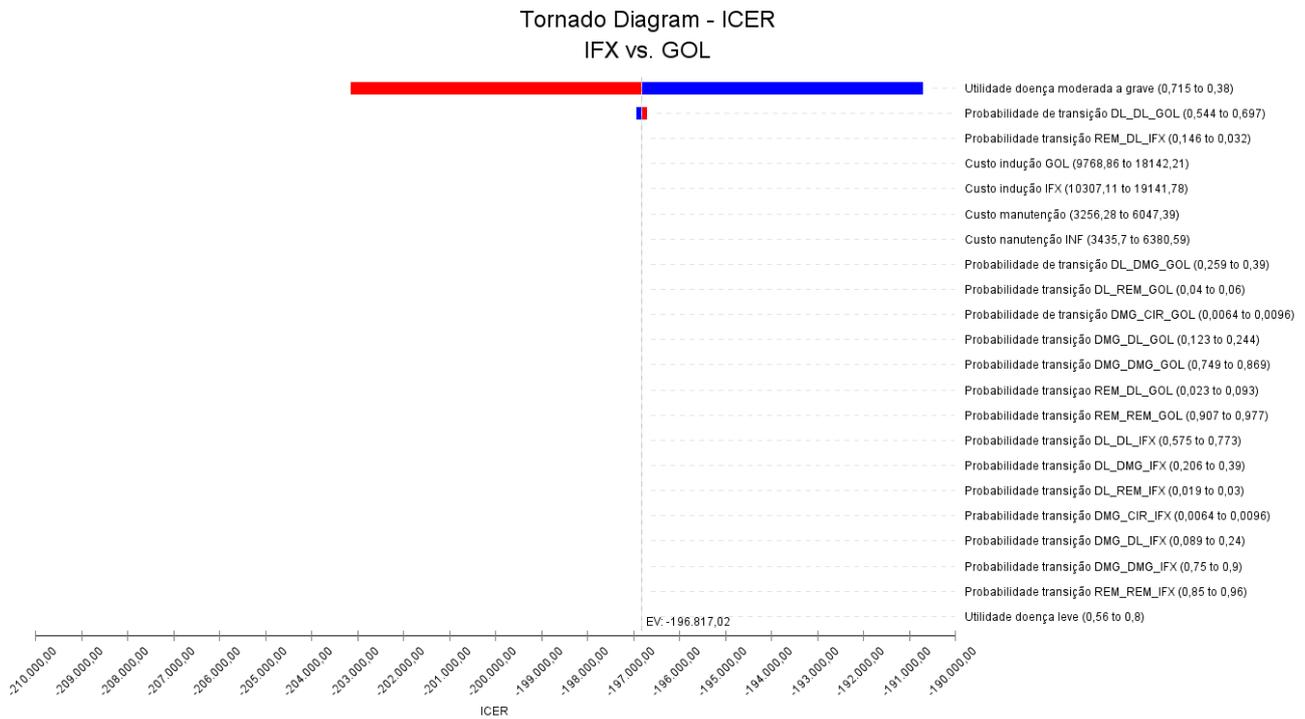
Biológico	Custo	Custo incremental	Efetividade (AVAQ)	Efetividade incremental	RCEI	Custo/QALY	Custo incremental/AVAQ
Infliximabe*	R\$ 178.045,85	-	7,63	-	-	R\$ 23.334,97	-
Vedolizumabe	R\$ 557.611,08	R\$ 379,565.23	6,42	-1,21	-R\$ 313,574.32	R\$ 86.855,30	R\$ 63.520,33
Golimumabe	R\$ 626.064,81	R\$ 448,018.96	5,36	-2,28	-R\$ 196,817.02	R\$ 116.803,13	R\$ 93.468,16

Nota: RCEI= Razão de Custo Efetividade Incremental.

* Tecnologias dominante (mais custo-efetiva).

Resultados da análise de sensibilidade determinística multivariada

Levando em consideração as incertezas quanto as estimativas de probabilidade, utilidade e valores imputados no modelo, na comparação entre GOL e IFX, os parâmetros que mais podem impactar na RCEI foram a utilidade da doença moderada a grave (U_DMKG) e a probabilidades do paciente se manter com doença leve utilizando o golimumabe (P_TRAN_DL_DL_GOL). Entretanto, em qualquer um dos extremos constata-se que o infliximabe domina o golimumabe (Figura16).

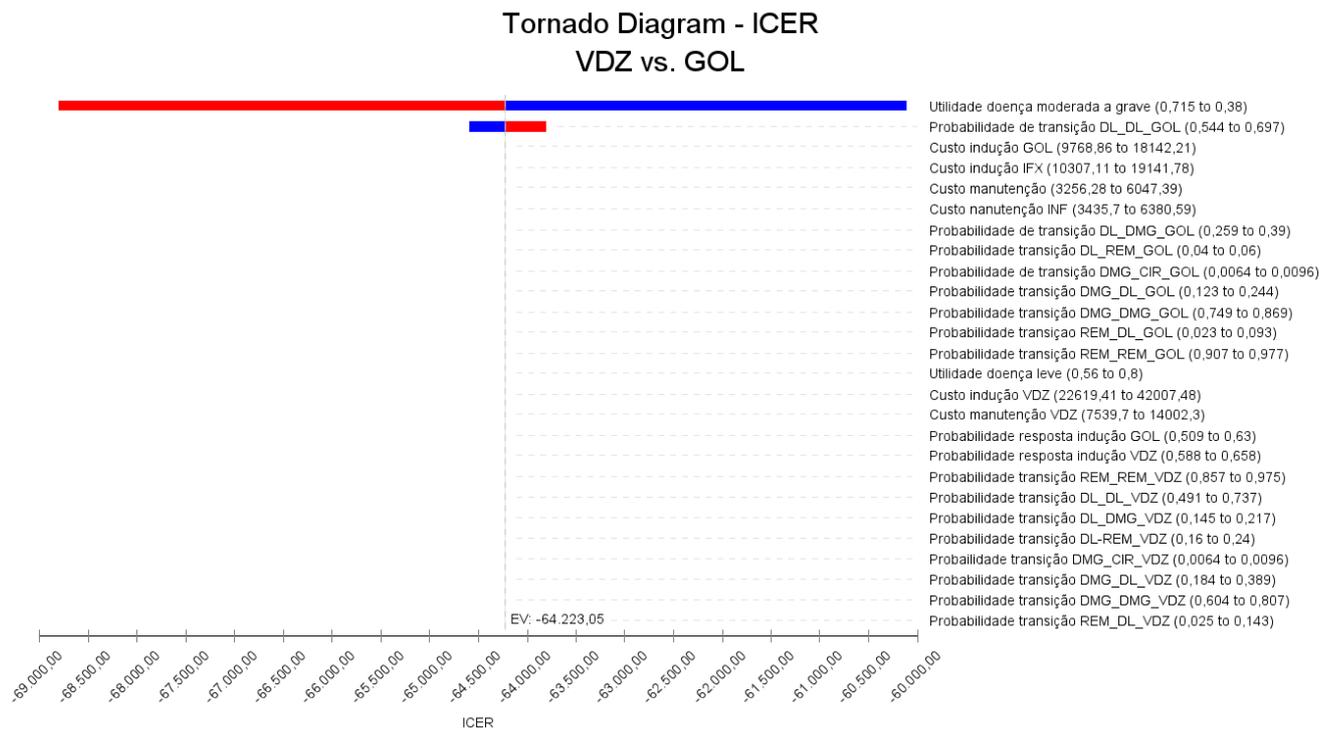


Nota: GOL= golimumabe; VDZ= vedolizumabe; IFX= infliximabe.

Figura 16. Diagrama de Tornado. Análise de sensibilidade determinística da RCEI de AVAQ ganhos na comparação GOL vs IFX.

Na comparação entre o VDZ e o GOL, o gráfico de tornado (Figura 17) mostra que as variáveis a utilidade da doença moderada a grave (U_DMKG) e a probabilidades do paciente se manter com doença leve utilizando o golimumabe

(P_TRAN_DL_DL_GOL) também impactam o modelo, porém, dentro do valor esperado (EV) do ICER de R\$ 317.012,77, de forma mais fortemente. Importante ressaltar que o VDZ foi a alternativa menos custo-efetiva.



Nota: GOL= golimumabe; VDZ= vedolizumabe; IFX= infliximabe.

Figura 17. Diagrama de Tornado. Análise de sensibilidade determinística da RCEI de AVAQ ganhos na comparação GOL vs IFX.

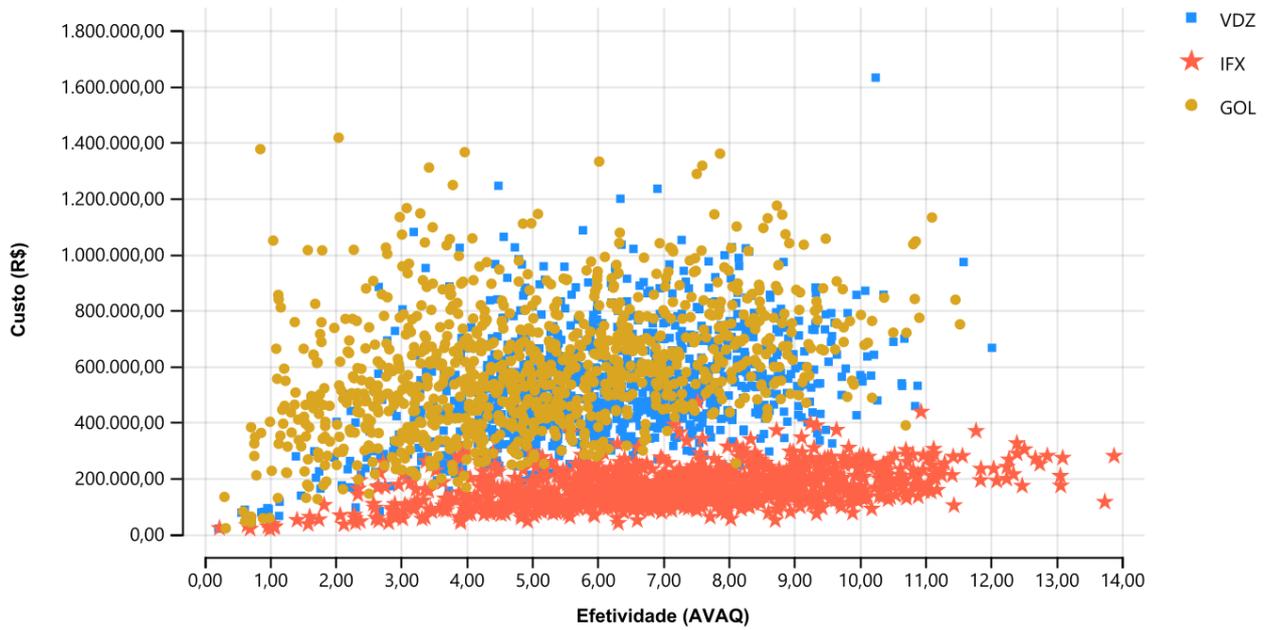
Resultados da análise sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística, realizada a partir de mil (1.000) simulações de Monte Carlo, levou em consideração as incertezas dos valores (parâmetros) das variáveis inseridas no modelo (Tabela 20). Na Figura 15 é representado o gráfico de dispersão (*scatterplot*) de custo-efetividade, mostrando a dispersão tanto do custo quanto da efetividade para cada uma das tecnologias avaliadas.

É possível observar no gráfico (Figura 18), menor dispersão no caso do infliximabe (IFX), representado no gráfico por estrelas vermelhas, diferentemente do vedolizumabe (VDZ) e do golimumabe (GOL) que apresentam maior dispersão (bem semelhantes entre eles), o que significa dizer, maior incerteza.



Gráfico de dispersão de Custo-efetividade

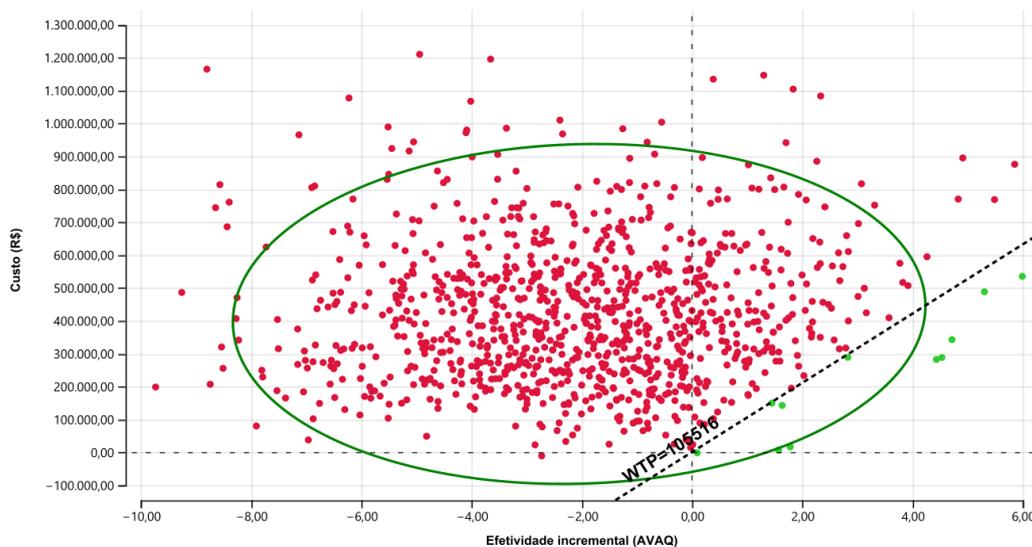


Nota: GOL= golimumabe; VDZ= vedolizumabe; IFX= infliximabe.

Figura 18. Gráfico de dispersão de custo-efetividade. Resultado de 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem.

A Figura 19 mostra o gráfico de dispersão (*scatterplot*) de custo-efetividade incremental, no qual o golimumabe, por representar a alternativa de maior custo em relação ao infliximabe, encontra-se na base da comparação, tendo como comprador o infliximabe (alternativa com menor custo). Os círculos vermelhos representam as iterações probabilísticas nas quais a estratégia (GOL) é sub-ótima (inferior), e os verdes, a ótima (superior). A elipse em verde representa um intervalo de confiança de 95%.

Gráfico de dispersão do Custo-efetividade incremental, GOL v. IFX



Nota: GOL= golimumabe; VDZ= vedolizumabe; IFX= infliximabe.

Figura 19. Gráfico de dispersão do custo-efetividade incremental revelando a probabilidade de maior proporção de iterações nos quadrantes superiores, e principalmente, à esquerda.

A Tabela 23 apresenta o relatório relativo aos resultados das iterações plotadas no gráfico da Figura 15. Os resultados mostram que parece haver pouca incerteza em relação aos resultados da análise de custo-efetividade que previu que o infliximabe é o biológico mais custo-efetivo.

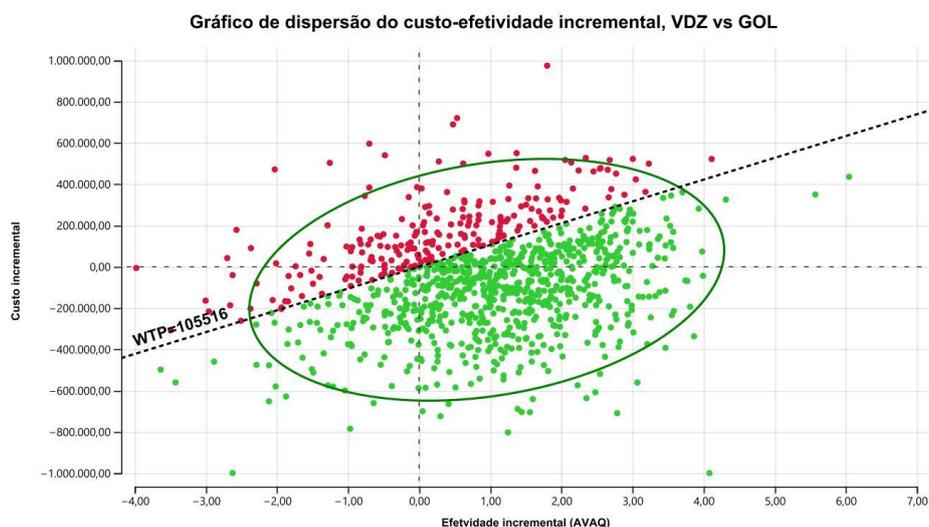
Tabela 23. Relatório dos resultados de custo-efetividade incremental plotado no *scatterplot* da Figura 15.

Componente	Quadrante	Incr. Efet.	Incr. Custo	CE-Incr	Frequência	Proporção
C1	IV	IE > 0	IC < 0	Superior	64	0.064
C2	I	IE > 0	IC > 0	RCEI < R\$ 105.516,00	38	0.038
C3	III	IE < 0	IC < 0	RCEI > R\$ 105.516,00	125	0.125
C4	I	IE > 0	IC > 0	RCEI > R\$ 105.516,00	121	0.121
C5	III	IE < 0	IC < 0	RCEI < R\$ 105.516,00	208	0.208
C6	II	IE < 0	IC > 0	Inferior	444	0.444

Notas: Incr. Efet. = Efetividade Incremental; Incr. Custo = Custo Incremental; CE-Incr. = Custo-Efetividade Incremental. O valor de R\$ 105.516,00 corresponde ao limiar de disposição de pagar definido na análise. Os resultados são referentes a 1.000 simulações de Monte Carlo e, portanto, a mil iterações.

É possível constatar na Tabela 23 que a proporção de iterações que colocam o golimumabe em um componente superior (componente C1 quadrante IV) em termos de custo-efetividade em relação ao infliximabe, considerando um IC de 95%, é de aproximadamente 6,4%. Por outro lado, a proporção de iterações localizadas no componente C6 (inferior) e que colocam o golimumabe em uma condição desfavorável em relação ao infliximabe, é de 44,4%.

A Figura 20 mostra uma maior concentração de iterações (em verde) abaixo da linha pontilhada que representa o limiar de disposição de pagar (R\$ 105.516,00 por AVAQ) e à direita, quando se compara o vedolizumabe ao golimumabe, mesmo sendo um biológico (VDZ) de maior custo de aquisição.



Nota: GOL= golimumabe; VDZ= vedolizumabe; IFX= infliximabe.

Figura 20. Gráfico de dispersão do custo-efetividade incremental revelando a probabilidade de maior proporção de iterações nos quadrantes superiores, e principalmente, à esquerda.

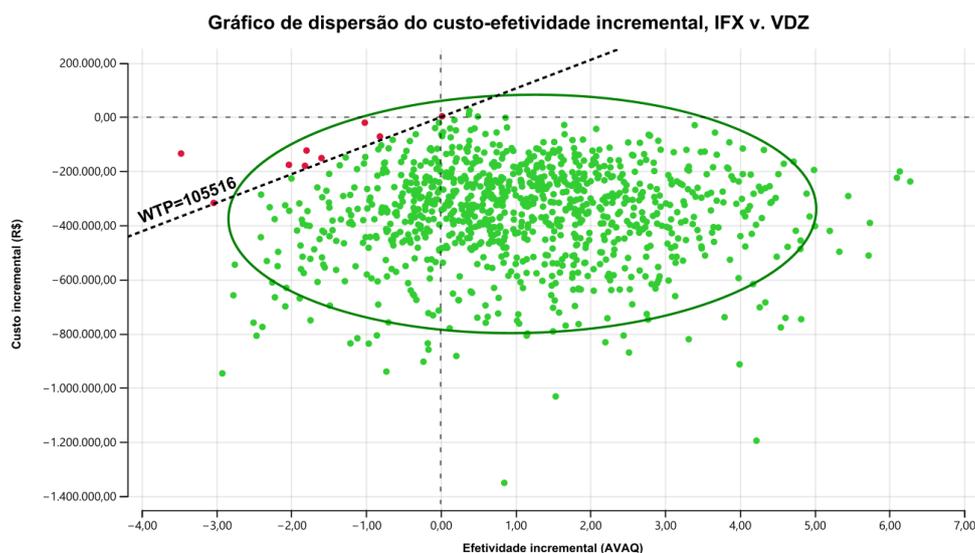
É possível constatar na Tabela 24, a proporção de iterações que colocam o vedolizumabe em componente superior (componente C1 quadrante IV) foi de 44,4%. Apenas 6,4% das iterações colocaram o vedolizumabe em um componente inferior (C6 quadrante II) em relação ao golimumabe.

Tabela 24. Relatório dos resultados de custo-efetividade incremental plotado no scatterplot da Figura 16.

Componente	Quadrante	Incr. Efet.	Incr. Custo	CE-Incr	Frequência	Proporção
C1	IV	IE > 0	IC < 0	Superior	444	0.444
C2	I	IE > 0	IC > 0	RCEI < R\$ 105.516,00	208	0.208
C3	III	IE < 0	IC < 0	RCEI > R\$ 105.516,00	121	0.121
C4	I	IE > 0	IC > 0	RCEI > R\$ 105.516,00	125	0.125
C5	III	IE < 0	IC < 0	RCEI < R\$ 105.516,00	38	0.038
C6	II	IE < 0	IC > 0	Inferior	64	0.064

Notas: Incr. Efet. = Efetividade Incremental; Incr. Custo = Custo Incremental; CE-Incr. = Custo-Efetividade Incremental. O valor de R\$ 105.516,00 corresponde ao limiar de disposição de pagar definido na análise. Os resultados são referentes a 1.000 simulações de Monte Carlo e, portanto, a mil iterações.

Na comparação com o vedolizumabe, o gráfico de dispersão (Figura 21) com os resultados das iterações referentes ao infliximabe na simulação de Monte Carlos, mostra maior concentração de iterações (verde) abaixo e à direita da linha de limiar de custo-efetividade (limiar de disposição de pagar de R\$ 105.516,00). Poucas são as iterações localizadas acima e à esquerda do limiar (vermelha).



Nota: GOL= golimumabe; VDZ= vedolizumabe; IFX= infliximabe.

Figura 21. Gráfico de dispersão do custo-efetividade incremental revelando a probabilidade de maior proporção de iterações nos quadrantes superiores, e principalmente, à esquerda.

É possível constatar na Tabela 25, que a proporção de iterações que colocam o infliximabe em componente superior (componente C1 quadrante IV) foi de 74% em relação ao vedolizumabe. Não se observa nenhuma iteração em componente inferior (C6 quadrante II) em relação ao golimumabe.

Tabela 25. Relatório dos resultados de custo-efetividade incremental plotado no scatterplot da Figura 17.

Componente	Quadrante	Incr. Efet.	Incr. Custo	CE-Incr	Frequência	Proporção
C1	IV	IE > 0	IC < 0	Superior	740	0.74
C2	I	IE > 0	IC > 0	RCEI < R\$ 105.516,00	3	0.003
C3	III	IE < 0	IC < 0	RCEI > R\$ 105.516,00	248	0.248
C4	I	IE > 0	IC > 0	RCEI > R\$ 105.516,00	1	0.001
C5	III	IE < 0	IC < 0	RCEI < R\$ 105.516,00	8	0.008
C6	II	IE < 0	IC > 0	Inferior	0	0

Notas: Incr. Efet. = Efetividade Incremental; Incr. Custo = Custo Incremental; CE-Incr. = Custo-Efetividade Incremental. O valor de R\$ 105.516,00 corresponde ao limiar de disposição de pagar definido na análise. Os resultados são referentes a 1.000 simulações de Monte Carlo e, portanto, a mil iterações.

Portanto, os resultados da análise de sensibilidade probabilística mostram a robustez do modelo em relação aos parâmetros imputados, nos permitindo concluir que o infliximabe é o biológico mais custo-efetivo em relação aos demais comparadores, considerando um limiar e custo-efetividade igual a 3 PIB per capta por AVAQ. O golimumabe mostrou uma pior relação de custo-efetividade comparado ao infliximabe e ao vedolizumabe.

Limitações do modelo proposto para a análise de custo-utilidade

Os resultados da análise de custo-utilidade devem ser interpretados com cautela pois há incertezas quanto às probabilidades de transição no modelo econômico, bem como em relação a utilidade de cada estado de saúde, pois se

trata de extrapolações de resultados de estudo desenvolvidos em outros países, oriundo de ensaios clínicos randomizados e não de estudos de mundo real e muito menos envolvendo população brasileira.

Alguns pressuposto e parâmetros imputados no modelo devem ser considerados também como possíveis limitações, entre os quais, merecem destaque:

- 1- O fato de ter considerado a idade média de 40 anos para entrada no modelo, que embora tenha sido apoiada em algumas referências, uma vez que se trata de uma doença que pode afetar indivíduos mais jovens, o que poderia resultar em maior número de recidivas ao longo da vida desses pacientes, pode ter subestimado os custos das intervenções ao longo do horizonte temporal do modelo de Markov.
- 2- O fato de não ter sido considerado a possibilidade de ajustes de doses ou trocas de medicamentos biológicos em pacientes que não tiveram resposta (falharam) na fase de indução, modelado a partir de uma árvore de decisão, mesmo considerando que o PCDT de RCU³, por não ter encontrado evidências suficientes até o momento de sua publicação para suportar o uso de terapia sequencial após a falha do infliximabe, por exemplo, recomendar nesses casos a colectomia, pode ter impactado ou subestimado ou superestimado os custos de aquisição e administração do biológicos.
- 3- Como a bula do golimumabe prevê que, para pacientes com peso corporal menor que 80 kg, 200 mg deverão ser administrados pela via SC na semana 0, seguidos de 100 mg na semana 2, e que na semana 6 e a cada 4 semanas, a dose deverá ser 50 mg para os pacientes com resposta adequada, enquanto que para aqueles com resposta inadequada, estes podem se beneficiar continuando com 100 mg na semana 6 e a cada 4 semanas, consecutivamente, o fato do modelo ter considerado média de peso de 70 kg, deixando de considerar, portanto, pacientes com 80kg ou mais, deve ser considerado uma limitação. Ainda que os preços dos medicamentos tenham sido variados em $\pm 30\%$, é possível que tal variação não tenha sido capaz de explorar essa incerteza. Entretanto, eventuais ajustes nos valores não trariam modificações consideráveis nos resultados, tendo em vista as diferenças observadas em termos de custos incrementais, tanto do vedolizumabe quanto do golimumabe, em relação ao infliximabe.
- 4- O fato de não considerar a taxa/probabilidade de mortalidade para pacientes com RCU diante da dificuldade de se estimar a probabilidade de morte geral, por estado de saúde ou gravidade da doença e em cada um dos cenários analisados, considerando o uso de golimumabe, infliximabe e vedolizumabe. Essa limitação poderia impactar sim nos resultados da análise e por isso, deve ser considerado como uma limitação.

6. REFERÊNCIA

1. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
2. Ministério da Saúde. Brasil. 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. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica. 2014.
3. Ministério da Saúde. Brasil. 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, 2014Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. 2020.
4. 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).
5. Buckland, A., & Bodger, K. (2008). The cost-utility of high dose oral mesalazine for moderately active ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 28(11-12), 1287–1296. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03856.x.
6. 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).
7. Ministério da Saúde. Brasil. 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. Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. 2019.
8. Santos Jr, Júlio César Monteiro. Complicações pós-operatórias das anastomoses colorretais. *Revista Brasileira de Coloproctologia* [online]. 2011, v. 31, n. 1 [Acessado 22 Setembro 2021] , pp. 98-106. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0101-98802011000100016>>.
9. 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).
10. da Silva BC, Lyra AC, Mendes CMC, et al. The Demographic and Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis in a Northeast Brazilian Population. *BioMed Res Int* 2015;2015:359130.
11. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, Adedokun OJ, Guzzo C, Colombel JF, Reinisch W, Gibson PR, Collins J, Järnerot G, Hibi T, Rutgeerts P; PURSUIT-SC Study Group. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):85-95; quiz e14-5. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.048. Epub 2013 Jun 2. PMID: 23735746
12. National Clinical Guideline Centre (UK). *Ulcerative Colitis: Management in Adults, Children and Young People* [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Jun. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247597/>



Análise de Impacto Orçamentário

Golimumabe para o tratamento de RCU moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes a uma terapia convencional



1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à análise de impacto orçamentário do golimumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes às terapias convencionais, demandada pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Bio-Manguinhos da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), do Ministério da Saúde, e foi elaborado pelo Laboratório de Avaliação Econômica e Tecnologias em Saúde da Universidade Federal do Rio de Janeiro (LAETS/UNIRIO), em colaboração com a Secretaria-Executiva da Conitec, cujo objetivo é avaliar o impacto orçamentário da incorporação do golimumabe, para a indicação solicitada, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Essa seção apresenta os resultados da estimativa de impacto orçamentário da incorporação do golimumabe comparado ao infliximabe e ao vedolizumabe, como alternativas de tratamento dos pacientes com RCU moderada a grave que falham ou apresentam recidivas após tratamento convencional disponível atualmente no SUS. São pacientes de ambos os sexos e com idade média de 40 anos.

4. MÉTODOS

A análise do impacto orçamentário foi realizada com o auxílio do *software* Treeage Pro Healthcare 2021. Ainda que a análise de custo-efetividade tenha previsto que o infliximabe é o medicamento mais custo-efetivo para tratar pacientes com RCU, a análise do impacto orçamentário comparou cenários com o golimumabe, infliximabe e vedolizumabe como alternativas de tratamento. Cabe destacar que, à exemplo do infliximabe, o vedolizumabe também se encontra incorporado no SUS, e desde junho de 2021 tem sido utilizado para tratar pacientes com RCU (SABEIS).

O modelo é composto, portanto, de uma tecnologia em avaliação, no caso, o golimumabe, e duas outras tecnologias já incorporadas ao SUS, o infliximabe e o vedolizumabe. No cenário de referência (cenário atual) os pacientes com RCU recebem ou infliximabe ou vedolizumabe. No cenário proposto (cenário alternativo), os pacientes passam a ter como opção de tratamento, o golimumabe.

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde¹.

4.2 Horizonte temporal

O horizonte temporal adotado foi de cinco anos, de 2022 a 2026, de acordo com a Diretriz Metodológica de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde¹.

4.3 Preço proposto para incorporação

O preço do golimumabe foi estimado em R\$ 1.123,73 a unidade (seringa com 50 mg). O preço do Infliximabe foi estimado em R\$ 808,71 a unidade e o do vedolizumabe, R\$ 3.218,00 a unidade. Esses valores foram informados pelo DAF/SCTIE/MS e são relativos ao ano de 2021.

4.4 Custos de tratamento

Os custos dos tratamentos com cada um dos biológicos, tanto no primeiro ano, para as fases de indução e manutenção, quanto para o segundo ano (apenas manutenção), foram estimados de acordo com os custos de aquisição por “mg” de cada medicamento e doses necessárias por ciclo de indução e manutenção, acrescidos dos custos da administração (tabela 26), os mesmos utilizados para a análise de custo-efetividade (Tabela 13).

Tabela 26. Custos dos tratamentos no primeiro ano (indução + manutenção) e no segundo ano (manutenção).

Biológico	Custos em Reais (R\$)	
	Ano 1 - Fase de Indução e manutenção	Ano 2 - Fase de Manutenção
Vedolizumabe	30.491,65	21.316,71
Infliximabe	30.498,09	23.571,97
Golimumabe	21.643,03	16.223,61

Nota: * Estimativas feitas a partir das médias de preços relativas ao ano de 2021, extraídas do site <https://paineldepocos.planejamento.gov.br/analise-materiais>.

4.5 População

A população alvo destas análises constitui-se de pacientes adultos com RCU de moderada a grave em tratamento no sistema de saúde público brasileiro e foi estimada pela demanda aferida, considerando o número de pacientes em uso de infliximabe no SUS, no período de agosto de 2020 a julho de 2021, tendo como fonte de informações, o SABEIS. Nesse período, 6.201 pacientes receberam infliximabe. O tamanho da população é significativamente maior do que a população estimada por ocasião da elaboração do Relatório nº 480 da Conitec¹², de 2019, estimada em 3527 paciente.

A mediana de novos pacientes que entre agosto de 2020 e julho de 2021 passaram a fazer uso de infliximabe no SUS foi estimada em 182 pacientes/ano (SABEIS). Portanto, para cada ano no horizonte temporal da análise (5 anos) a partir de 2023, a população estimada para receber um dos biológicos foi ajustada pelo número de novos pacientes elegíveis para uso de biológicos no SUS (182/ano). A Tabela 27 apresenta o número de pacientes/ano.

Tabela 27. Número de pacientes elegíveis por ano.

Parâmetros	2022	2023	2024	2025	2026
População elegível	6.201	6.383	6.565	6.747	6.929

Fonte: SABEIS 2021.

Taxa de participação no mercado

Para estimar a taxa de participação do infliximabe e do vedolizumabe, os dois biológicos já incorporados no SUS para tratar pacientes com RCU, o grupo avaliador considerou que, de acordo com as informações obtidas no SABEIS, os primeiros pacientes com RCU a fazer uso de vedolizumabe no SUS foi em junho de 2021. Considerando que obtivemos dados apenas relativos aos meses de junho e julho de 2021 acerca desse fato, e tendo em vista que o número de pacientes que receberam vedolizumabe foi de 116, foi possível, a partir do número de pacientes que receberam infliximabe no mesmo período (junho e julho de 2021), estimar a taxa de participação do vedolizumabe.

Nesse sentido, em junho de 2021, 28 pacientes receberam vedolizumabe, enquanto 650 receberam infliximabe. Já em julho, enquanto 88 pacientes receberam vedolizumabe, no mesmo período, 721 pacientes receberam infliximabe. Diante desses dados, assumimos como pressuposto que a taxa de participação do vedolizumabe, no primeiro ano é de 4%, com potencial de aumento anual de 2%, até alcançar 12% em 2025.

A participação do golimumabe no cenário atual (referência no caso-base) é de 0%. A eventual incorporação do golimumabe foi analisada a partir de três cenários possíveis, e em todos, apenas o infliximabe reduz a sua participação no mercado para acomodar o golimumabe.

Os cenários alternativos analisados no caso-base são:

- 1- **Cenário conservador**, no qual a participação do golimumabe inicia com 10% no primeiro ano e chega a 22% no quinto ano, com incremento anual de 3% ao ano;
- 2- **Cenário moderado**, no qual a participação do golimumabe inicia com 20% e chega a 32% no quinto ano, também com incremento anual de 3% na participação de mercado;
- 3- **Cenário agressivo**, no qual o golimumabe inicia com 30% de participação, chegando a 42% no quinto ano. Da mesma forma, com incremento anual de 3% ao ano (Quadro 15).

Quadro 15. Composição dos cenários considerados na análise do impacto orçamentário.

CENÁRIOS	ANO	TAXA DE PARTICIPAÇÃO NO MERCADO			TOTAL
		GOL	IFX	VDZ	
Atual	1	0	96%	4%	100%
	2	0	94%	6%	100%
	3	0	92%	8%	100%
	4	0	90%	10%	100%
	5	0	88%	12%	100%
Conservador	1	10%	86%	4%	100%
	2	13%	81%	6%	100%
	3	16%	76%	8%	100%
	4	19%	71%	10%	100%
	5	22%	66%	12%	100%
Moderado	1	20%	76%	4%	100%
	2	23%	71%	6%	100%
	3	26%	66%	8%	100%
	4	29%	61%	10%	100%
	5	32%	56%	12%	100%
Agressivo	1	20%	66%	4%	100%
	2	23%	61%	6%	100%
	3	26%	56%	8%	100%
	4	29%	51%	10%	100%
	5	32%	46%	12%	100%

Nota: GOL= golimumabe; VDZ= vedolizumabe; IFX= infliximabe.

Fonte: Elaboração própria.

A Tabela 28 mostra a estimativa de pacientes em uso de golimumabe, infliximabe e vedolizumabe ao longo dos cinco anos do horizonte temporal da análise, nos cenários analisados, considerando o tamanho da população elegível e a participação no mercado de cada um dos biológicos.

Tabela 28. Total de pessoas que recebem tratamento por cenário/ano.

CENÁRIOS	ANO	GOL	População		
			IFX	VDZ	TOTAL
Atual	1	0	5.953	248	6.201
	2	0	6.000	383	6.383
	3	0	6.040	525	6.565
	4	0	6.072	675	6.747
	5	0	6.098	831	6.929
Conservador	1	620	5.333	248	6.201
	2	829	5.170	383	6.383
	3	1.051	4.989	525	6.565
	4	1.282	4.790	675	6.747
	5	1.524	4.573	832	6.929
Moderado	1	1.240	4.713	248	6.201
	2	1.468	4.532	383	6.383
	3	1.707	4.333	525	6.565
	4	1.957	4.116	674	6.747
	5	2.217	3.880	832	6.929
Agressivo	1	1.860	4.093	248	6.201
	2	2.106	3.894	383	6.383
	3	2.364	3.677	524	6.565
	4	2.631	3.441	675	6.747
	5	2.910	3.187	832	6.929

Nota: GOL= golimumabe; VDZ= vedolizumabe; IFX= infliximabe.
 Fonte: Elaboração própria.

5. RESULTADOS

Os resultados da análise do impacto orçamentários são apresentados na Tabela 29. O impacto orçamentário total ao longo dos cinco anos do horizonte temporal foi de R\$ 811.252.178,47 no cenário atual. Com a incorporação do golimumabe, o impacto total foi de R\$ 771.323.066,61 no cenário conservador (22% de participação do golimumabe até o ano 5) reduzindo para R\$ 746.267.770,23 no cenário moderado (32% de participação do golimumabe até o ano 5), e para R\$, 721.212.473,86, no cenário agressivo (42% de participação do golimumabe até o ano 5).

Tabela 29. Resultados da análise do impacto orçamentário por cenário/ano.

CENÁRIOS	ANO	Impacto Orçamentário (R\$)			
		GOL	IFX	VDZ	TOTAL
Atual	1	0	181.553.909,85	7.563.148,87	189.117.058,71
	2	0	141.432.291,44	8.163.873,60	149.596.165,04
	3	0	142.369.984,41	11.195.536,09	153.565.520,50
	4	0	143.136.073,43	14.382.384,24	157.518.457,67
	5	0	143.730.558,51	17.724.418,03	161.454.976,55
	Total		0.00	752.222.817,64	59.029.360,83
Conservador	1	13.420.842,90	162.642.044,24	7.563.148,87	183.626.036,01
	2	13.462.189,34	121.872.506,45	8.163.873,60	143.498.569,39
	3	17.041.279,94	117.609.987,12	11.195.536,09	145.846.803,15
	4	20.797.532,37	112.918.457,93	14.382.384,24	148.098.374,53
	5	24.730.946,61	107.797.918,89	17.724.418,03	150.253.283,53
	Total		89.452.791,16	622.840.914,63	59.029.360,83
Moderado	1	26.841.685,81	143.730.178,63	7.563.148,87	178.135.013,30
	2	23.817.719,60	106.826.518,00	8.163.873,60	138.808.111,20
	3	27.692.079,91	102.134.988,81	11.195.536,09	141.022.604,81
	4	31.743.602,03	97.014.449,77	14.382.384,24	143.140.436,04
	5	35.972.285,98	91.464.900,87	17.724.418,03	145.161.604,88
	Total		146.067.373,33	541.171.036,08	59.029.360,83
Agressivo	1	40.262.528,71	124.818.313,02	7.563.148,87	172.643.990,59
	2	34.173.249,87	91.780.529,55	8.163.873,60	134.117.653,01
	3	38.342.879,87	86.659.990,51	11.195.536,09	136.198.406,47
	4	42.689.671,70	81.110.441,61	14.382.384,24	138.182.497,55
	5	47.213.625,35	75.131.882,86	17.724.418,03	140.069.926,24
	Total		202.681.955,50	459.501.157,55	59.029.360,83

Nota: GOL= golimumabe; VDZ= vedolizumabe; IFX= infliximabe.

Fonte: Elaboração própria.

Os resultados do impacto orçamentário incremental são apresentados na Tabela 29. A incorporação do golimumabe tem potencial para reduzir custos no tratamento de pacientes com RCU, que dependendo do cenário (taxa de participação), pode chegar a mais de 90 milhões de reais em cinco anos, como mostra a Tabela 30.

Tabela 30. Resultado do impacto orçamentário incremental por cenário analisado

Ano	Conservador (22% de GOL)	Moderado (32% de GOL)	Agressivo (42% de GOL)
2022	-R\$ 5.491.022,70	-R\$ 10,982,045,41	-R\$ 16.473.068.12
2023	-R\$ 6.097.595,65	-R\$ 10,788,053,84	-R\$ 15.478.512.03
2024	-R\$ 7.718.717,35	-R\$ 12,542,915,69	-R\$ 17.367.114.03
2025	-R\$ 9.420.083,14	-R\$ 14,378,021,63	-R\$ 19.335.960.12
2026	-R\$ 11.201.693,02	-R\$ 16,293,371.67	-R\$ 21.385.050.31
Total	-R\$ 39,929,111,86	-R\$ 64,984,408.24	-R\$ 90.039.704.61

Nota: GOL= golimumabe.
 Fonte: Elaboração própria.

6. LIMITAÇÕES

A análise do impacto orçamentário considerou que, com a incorporação graduação do golimumabe, apenas a taxa do infliximabe seria reduzida para acomodar o aumento da taxa de incorporação do golimumabe. Sendo assim, como o vedolizumabe é o biológico de mais custo, é possível que a economia resultante da incorporação do golimumabe nos cenários analisados possa estar superestimada.

Deve ser considerado também como uma limitação da análise do impacto orçamentário o tamanho da população elegível, que embora estimada pela demanda aferida, pode estar sendo superestimada, ou tenham peso corporal superiores ao considerado na análise para se estimar os custos dos biológicos nas fases de manutenção.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. M. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2014 [Internet]. [cited 2020 Feb 26]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
2. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de preços de medicamentos - CMED [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Disponível em: . Acesso em: 29 jan. 2020.">BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Acesso em: 29 jan. 2020.
3. Listado de Precios Vigentes [Internet]. CENABAST. [cited 2020 Feb 18]. Disponível em: <https://www.cenabast.cl/precios-vigentes-en-contratos/>
4. Office of Procurement, Acquisition, Logistics. VA.gov | Veterans Affairs [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Disponível em: <https://www.va.gov/opal/nac/fss/pharmPrices.asp>
5. MPR - View Published Documents [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Disponível em: <http://www.mpr.gov.za/PublishedDocuments.aspx#DocCatId=104>
6. Facility GD. Catálogo de medicamentos 2020 - GDF [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Disponível em: <http://www.stoptb.org/assets/documents/gdf/drugsupply/GDFMedicinesCatalog.pdf>
7. Banco Central do Brasil [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Disponível em: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>
8. COMMUNIQUE: RIFAPENTINE GLOBAL PRICE DISCOUNT - IMPAACT4TB [Internet]. IMPAACT4TB. 2019 [cited 2020 Feb 19]. Disponível em: <https://www.impaact4tb.org/communique-rifapentine-global-price-discount/>
9. da Saúde M. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil - 2ª Edição atualizada [Internet]. [cited 2020 Feb 20]. Disponível em: http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf
10. Projeções da População | IBGE [Internet]. [cited 2020 Feb 21]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=downloads>
11. da Silva BC, Lyra AC, Mendes CMC, et al. The Demographic and Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis in a Northeast Brazilian Population. *BioMed Res Int* 2015;2015:359130.
12. Ministério da Saúde. Brasil. Secretaria de Ciência T e IE, Saúde D de G e I de T e I em, Saúde CG de G de T em, Tecnologias C de M e A de. Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. 2019.
13. Kaplan GG, McCarthy EP, Ayanian JZ, et al. Impacto f hospital volume on postoperative morbidity and mortality following a colectomy for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008;134:680-687.

APÊNDICE - Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas - ROBIS

Hibi et al, 2021

Fase 2: Identificando os potenciais riscos de viés durante o processo da revisão

DOMÍNIO 1: CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS	
Descreva os critérios de elegibilidade do estudo, as restrições em relação à elegibilidade e se há evidência de que os objetivos e critérios de elegibilidade foram previamente especificados:	
1.1 Os objetivos e critérios de elegibilidade foram definidos previamente?	S/PS/PN/N/SI
1.2 Os critérios de elegibilidade eram apropriados à pergunta da revisão?	S/PS/PN/N/SI
1.3 Os critérios de elegibilidade foram bem especificados (sem ambiguidade)?	S/PS/PN/N/SI
1.4 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas características dos estudos foram apropriadas?	S/PS/PN/N/SI
1.5 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas fontes de informações foram apropriadas?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 2: IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	
Descreva os métodos de identificação e seleção de estudos (ex.: número de revisores envolvidos):	
1.1 A busca incluiu uma variedade suficiente de bases de dados/fontes eletrônicas para pesquisar artigos publicados e não publicados?	S/PS/PN/N/SI
1.2 Além da busca nas bases de dados, foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes?	S/PS/PN/N/SI
1.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca foram adequados para obter o maior número possível de artigos?	S/PS/PN/N/SI
1.4 As restrições baseadas na data, formato de publicação ou idioma foram adequadas?	S/PS/PN/N/SI
1.5 Foram realizadas tentativas de minimizar erros na seleção dos estudos?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar os estudos. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 3: COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DO ESTUDO	
Descreva os métodos utilizados na coleta de dados, o tipo de dado extraído dos estudos ou coletado por outros meios, como o risco de viés foi avaliado (ex.: número de revisores envolvidos) e a ferramenta utilizada:	
1.1 Foram realizadas tentativas de minimizar o erro na coleta de dados?	S/PS/PN/N/SI
1.2 As características disponíveis do estudo foram suficientes para que os autores da revisão e leitores sejam capazes de interpretar os resultados?	S/PS/PN/N/SI
1.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para uso na síntese?	S/PS/PN/N/SI
1.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	S/PS/PN/N/SI
1.5 Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na avaliação do risco de viés?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para coletar dados e avaliar estudos. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 4: SÍNTESE E RESULTADOS	
Descreva os métodos de síntese:	
A. A síntese de resultados incluiu todos os estudos que deveriam ser incluídos?	S/PS/PN/N/SI
B. Todas as análises pré-definidas foram seguidas ou as perdas de participantes foram explicadas?	S/PS/PN/N/SI
C. A síntese dos resultados foi apropriada dada a natureza e a similaridade das questões de pesquisa, dos delineamentos de estudos e desfechos dos estudos incluídos?	S/PS/PN/N/SI
D. A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi baixa ou abordada na síntese?	S/PS/PN/N/SI
E. Os resultados foram robustos? Como demonstrado, por exemplo, pelo <i>funnel plot</i> ou análise de sensibilidade.	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação à síntese e resultados. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

Fase 3: Avaliando o risco de viés geral

Resuma os problemas identificados durante a avaliação da Fase 2:

Domínio	Gradação do potencial risco de viés	Justificativa
1. Critérios de elegibilidade dos estudos	Baixo	
2. Identificação e seleção dos estudos	Baixo	
3. Coleta de dados e avaliação do estudo	Baixo	

4. Síntese e resultados	Baixo	
RISCO DE VIÉS NA REVISÃO		
Descreva se as conclusões foram embasadas pela evidência:		
A. A interpretação dos achados considerou todos os riscos potenciais identificados na Fase 2?		S/PS/PN/N/SI
B. A relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa da revisão foi adequadamente considerada?		S/PS/PN/N/SI
C. Os autores se preocuparam em não enfatizar os resultados com base apenas na sua significância estatística?		S/PS/PN/N/SI
Risco de viés da revisão		ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

Jairath et al, 2021

Fase 2: Identificando os potenciais riscos de viés durante o processo da revisão

DOMÍNIO 1: CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS		
Descreva os critérios de elegibilidade do estudo, as restrições em relação à elegibilidade e se há evidência de que os objetivos e critérios de elegibilidade foram previamente especificados:		
1.1 Os objetivos e critérios de elegibilidade foram definidos previamente?		S/PS/PN/N/SI
1.2 Os critérios de elegibilidade eram apropriados à pergunta da revisão?		S/PS/PN/N/SI
1.3 Os critérios de elegibilidade foram bem especificados (sem ambiguidade)?		S/PS/PN/N/SI
1.4 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas características dos estudos foram apropriadas?		S/PS/PN/N/SI
1.5 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas fontes de informações foram apropriadas?		S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo. Justificativa:		ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 2: IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS		
Descreva os métodos de identificação e seleção de estudos (ex.: número de revisores envolvidos):		
1.1 A busca incluiu uma variedade suficiente de bases de dados/fontes eletrônicas para pesquisar artigos publicados e não publicados?		S/PS/PN/N/SI
1.2 Além da busca nas bases de dados, foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes?		S/PS/PN/N/SI
1.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca foram adequados para obter o maior número possível de artigos?		S/PS/PN/N/SI
1.4 As restrições baseadas na data, formato de publicação ou idioma foram adequadas?		S/PS/PN/N/SI
1.5 Foram realizadas tentativas de minimizar erros na seleção dos estudos?		S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar os estudos. Justificativa:		ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 3: COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DO ESTUDO		
Descreva os métodos utilizados na coleta de dados, o tipo de dado extraído dos estudos ou coletado por outros meios, como o risco de viés foi avaliado (ex.: número de revisores envolvidos) e a ferramenta utilizada:		
1.1 Foram realizadas tentativas de minimizar o erro na coleta de dados?		S/PS/PN/N/SI
1.2 As características disponíveis do estudo foram suficientes para que os autores da revisão e leitores sejam capazes de interpretar os resultados?		S/PS/PN/N/SI
1.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para uso na síntese?		S/PS/PN/N/SI
1.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?		S/PS/PN/N/SI
1.5 Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na avaliação do risco de viés?		S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para coletar dados e avaliar estudos. Justificativa:		ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 4: SÍNTESE E RESULTADOS		
Descreva os métodos de síntese:		
A. A síntese de resultados incluiu todos os estudos que deveriam ser incluídos?		S/PS/PN/N/SI
B. Todas as análises pré-definidas foram seguidas ou as perdas de participantes foram explicadas?		S/PS/PN/N/SI
C. A síntese dos resultados foi apropriada dada a natureza e a similaridade das questões de pesquisa, dos delineamentos de estudos e desfechos dos estudos incluídos?		S/PS/PN/N/SI
D. A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi baixa ou abordada na síntese?		S/PS/PN/N/SI
E. Os resultados foram robustos? Como demonstrado, por exemplo, pelo <i>funnel plot</i> ou análise de sensibilidade.		S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação à síntese e resultados. Justificativa: Em se tratando de uma meta-análise em rede, o risco de viés já deve ser considerado pelo fato de não ser este o delineamento mais adequado para avaliar segurança e eficácia de intervenções, uma vez que é possível apenas a comparação indireta.		ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

Fase 3: Avaliando o risco de viés geral

Resuma os problemas identificados durante a avaliação da Fase 2:

Domínio	Gradação do potencial risco de viés	Justificativa
1. Critérios de elegibilidade dos estudos	Baixo	
2. Identificação e seleção dos estudos	Baixo	
3. Coleta de dados e avaliação do estudo	Baixo	
4. Síntese e resultados	Incerto	Em se tratando de uma meta-análise em rede, o risco de viés já deve ser considerado pelo fato de não ser este o delineamento mais adequado para avaliar segurança e eficácia de intervenções, uma vez que é possível apenas a comparação indireta.
RISCO DE VIÉS NA REVISÃO		
Descreva se as conclusões foram embasadas pela evidência:		
A. A interpretação dos achados considerou todos os riscos potenciais identificados na Fase 2?		S/PS/PN/N/SI
B. A relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa da revisão foi adequadamente considerada?		S/PS/PN/N/SI
C. Os autores se preocuparam em não enfatizar os resultados com base apenas na sua significância estatística?		S/PS/PN/N/SI
Risco de viés da revisão		ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

Kawalec et al, 2014

Fase 2: Identificando os potenciais riscos de viés durante o processo da revisão

DOMÍNIO 1: CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS		
Descreva os critérios de elegibilidade do estudo, as restrições em relação à elegibilidade e se há evidência de que os objetivos e critérios de elegibilidade foram previamente especificados:		
1.1 Os objetivos e critérios de elegibilidade foram definidos previamente?		S/PS/PN/N/SI
1.2 Os critérios de elegibilidade eram apropriados à pergunta da revisão?		S/PS/PN/N/SI
1.3 Os critérios de elegibilidade foram bem especificados (sem ambiguidade)?		S/PS/PN/N/SI
1.4 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas características dos estudos foram apropriadas?		S/PS/PN/N/SI
1.5 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas fontes de informações foram apropriadas?		S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo. Justificativa:		ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 2: IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS		
Descreva os métodos de identificação e seleção de estudos (ex.: número de revisores envolvidos):		
1.1 A busca incluiu uma variedade suficiente de bases de dados/fontes eletrônicas para pesquisar artigos publicados e não publicados?		S/PS/PN/N/SI
1.2 Além da busca nas bases de dados, foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes?		S/PS/PN/N/SI
1.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca foram adequados para obter o maior número possível de artigos?		S/PS/PN/N/SI
1.4 As restrições baseadas na data, formato de publicação ou idioma foram adequadas?		S/PS/PN/N/SI
1.5 Foram realizadas tentativas de minimizar erros na seleção dos estudos?		S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar os estudos. Justificativa:		ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 3: COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DO ESTUDO		
Descreva os métodos utilizados na coleta de dados, o tipo de dado extraído dos estudos ou coletado por outros meios, como o risco de viés foi avaliado (ex.: número de revisores envolvidos) e a ferramenta utilizada:		
1.1 Foram realizadas tentativas de minimizar o erro na coleta de dados?		S/PS/PN/N/SI
1.2 As características disponíveis do estudo foram suficientes para que os autores da revisão e leitores sejam capazes de interpretar os resultados?		S/PS/PN/N/SI
1.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para uso na síntese?		S/PS/PN/N/SI
1.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?		S/PS/PN/N/SI

1.5 Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na avaliação do risco de viés?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para coletar dados e avaliar estudos. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 4: SÍNTESE E RESULTADOS	
Descreva os métodos de síntese:	
A. A síntese de resultados incluiu todos os estudos que deveriam ser incluídos?	S/PS/PN/N/SI
B. Todas as análises pré-definidas foram seguidas ou as perdas de participantes foram explicadas?	S/PS/PN/N/SI
C. A síntese dos resultados foi apropriada dada a natureza e a similaridade das questões de pesquisa, dos delineamentos de estudos e desfechos dos estudos incluídos?	S/PS/PN/N/SI
D. A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi baixa ou abordada na síntese?	S/PS/PN/N/SI
E. Os resultados foram robustos? Como demonstrado, por exemplo, pelo <i>funnel plot</i> ou análise de sensibilidade.	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação à síntese e resultados. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

Fase 3: Avaliando o risco de viés geral

Resuma os problemas identificados durante a avaliação da Fase 2:

Domínio	Gradação do potencial risco de viés	Justificativa
1. Critérios de elegibilidade dos estudos	Baixo	
2. Identificação e seleção dos estudos	Baixo	
3. Coleta de dados e avaliação do estudo	Baixo	
4. Síntese e resultados	Baixo	

RISCO DE VIÉS NA REVISÃO	
Descreva se as conclusões foram embasadas pela evidência:	
A. A interpretação dos achados considerou todos os riscos potenciais identificados na Fase 2?	S/PS/PN/N/SI
B. A relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa da revisão foi adequadamente considerada?	S/PS/PN/N/SI
C. Os autores se preocuparam em não enfatizar os resultados com base apenas na sua significância estatística?	S/PS/PN/N/SI
Risco de viés da revisão	ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

Kawalec et al, 2016

Fase 2: Identificando os potenciais riscos de viés durante o processo da revisão

DOMÍNIO 1: CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS	
Descreva os critérios de elegibilidade do estudo, as restrições em relação à elegibilidade e se há evidência de que os objetivos e critérios de elegibilidade foram previamente especificados:	
1.1 Os objetivos e critérios de elegibilidade foram definidos previamente?	S/PS/PN/N/SI
1.2 Os critérios de elegibilidade eram apropriados à pergunta da revisão?	S/PS/PN/N/SI
1.3 Os critérios de elegibilidade foram bem especificados (sem ambiguidade)?	S/PS/PN/N/SI
1.4 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas características dos estudos foram apropriadas?	S/PS/PN/N/SI
1.5 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas fontes de informações foram apropriadas?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 2: IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	
Descreva os métodos de identificação e seleção de estudos (ex.: número de revisores envolvidos):	
1.1 A busca incluiu uma variedade suficiente de bases de dados/fontes eletrônicas para pesquisar artigos publicados e não publicados?	S/PS/PN/N/SI
1.2 Além da busca nas bases de dados, foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes?	S/PS/PN/N/SI
1.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca foram adequados para obter o maior número possível de artigos?	S/PS/PN/N/SI
1.4 As restrições baseadas na data, formato de publicação ou idioma foram adequadas?	S/PS/PN/N/SI

1.5 Foram realizadas tentativas de minimizar erros na seleção dos estudos?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar os estudos. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 3: COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DO ESTUDO	
Descreva os métodos utilizados na coleta de dados, o tipo de dado extraído dos estudos ou coletado por outros meios, como o risco de viés foi avaliado (ex.: número de revisores envolvidos) e a ferramenta utilizada:	
1.1 Foram realizadas tentativas de minimizar o erro na coleta de dados?	S/PS/PN/N/SI
1.2 As características disponíveis do estudo foram suficientes para que os autores da revisão e leitores sejam capazes de interpretar os resultados?	S/PS/PN/N/SI
1.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para uso na síntese?	S/PS/PN/N/SI
1.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	S/PS/PN/N/SI
1.5 Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na avaliação do risco de viés?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para coletar dados e avaliar estudos. Justificativa Os autores não informaram o método utilizado para avaliar o risco de viés.	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 4: SÍNTESE E RESULTADOS	
Descreva os métodos de síntese:	
A. A síntese de resultados incluiu todos os estudos que deveriam ser incluídos?	S/PS/PN/N/SI
B. Todas as análises pré-definidas foram seguidas ou as perdas de participantes foram explicadas?	S/PS/PN/N/SI
C. A síntese dos resultados foi apropriada dada a natureza e a similaridade das questões de pesquisa, dos delineamentos de estudos e desfechos dos estudos incluídos?	S/PS/PN/N/SI
D. A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi baixa ou abordada na síntese?	S/PS/PN/N/SI
E. Os resultados foram robustos? Como demonstrado, por exemplo, pelo <i>funnel plot</i> ou análise de sensibilidade.	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação à síntese e resultados. Justificativa: Em se tratando de uma meta-análise em rede, o risco de viés já deve ser considerado pelo fato de não ser este o delineamento mais adequado para avaliar segurança e eficácia de intervenções, uma vez que é possível apenas a comparação indireta.	ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

Fase 3: Avaliando o risco de viés geral

Resuma os problemas identificados durante a avaliação da Fase 2:

Domínio	Gradação do potencial risco de viés	Justificativa
1. Critérios de elegibilidade dos estudos	Baixo	
2. Identificação e seleção dos estudos	Baixo	
3. Coleta de dados e avaliação do estudo	Baixo	
4. Síntese e resultados	Incerto	Em se tratando de uma meta-análise em rede, o risco de viés já deve ser considerado pelo fato de não ser este o delineamento mais adequado para avaliar segurança e eficácia de intervenções, uma vez que é possível apenas a comparação indireta.

RISCO DE VIÉS NA REVISÃO	
Descreva se as conclusões foram embasadas pela evidência:	
A. A interpretação dos achados considerou todos os riscos potenciais identificados na Fase 2?	S/PS/PN/N/SI
B. A relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa da revisão foi adequadamente considerada?	S/PS/PN/N/SI
C. Os autores se preocuparam em não enfatizar os resultados com base apenas na sua significância estatística?	S/PS/PN/N/SI
Risco de viés da revisão	ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

Singh et al, 2020

Fase 2: Identificando os potenciais riscos de viés durante o processo da revisão

DOMÍNIO 1: CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS	
Descreva os critérios de elegibilidade do estudo, as restrições em relação à elegibilidade e se há evidência de que os objetivos e critérios de elegibilidade foram previamente especificados:	
1.1 Os objetivos e critérios de elegibilidade foram definidos previamente?	S/PS/PN/N/SI
1.2 Os critérios de elegibilidade eram apropriados à pergunta da revisão?	S/PS/PN/N/SI
1.3 Os critérios de elegibilidade foram bem especificados (sem ambiguidade)?	S/PS/PN/N/SI

1.4 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas características dos estudos foram apropriadas?	S/PS/PN/N/SI
1.5 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas fontes de informações foram apropriadas?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 2: IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	
Descreva os métodos de identificação e seleção de estudos (ex.: número de revisores envolvidos):	
1.1 A busca incluiu uma variedade suficiente de bases de dados/fontes eletrônicas para pesquisar artigos publicados e não publicados?	S/PS/PN/N/SI
1.2 Além da busca nas bases de dados, foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes?	S/PS/PN/N/SI
1.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca foram adequados para obter o maior número possível de artigos?	S/PS/PN/N/SI
1.4 As restrições baseadas na data, formato de publicação ou idioma foram adequadas?	S/PS/PN/N/SI
1.5 Foram realizadas tentativas de minimizar erros na seleção dos estudos?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar os estudos. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 3: COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DO ESTUDO	
Descreva os métodos utilizados na coleta de dados, o tipo de dado extraído dos estudos ou coletado por outros meios, como o risco de viés foi avaliado (ex.: número de revisores envolvidos) e a ferramenta utilizada:	
1.1 Foram realizadas tentativas de minimizar o erro na coleta de dados?	S/PS/PN/N/SI
1.2 As características disponíveis do estudo foram suficientes para que os autores da revisão e leitores sejam capazes de interpretar os resultados?	S/PS/PN/N/SI
1.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para uso na síntese?	S/PS/PN/N/SI
1.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	S/PS/PN/N/SI
1.5 Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na avaliação do risco de viés?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para coletar dados e avaliar estudos. Justificativa Os autores não informaram o método utilizado para avaliar o risco de viés.	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 4: SÍNTESE E RESULTADOS	
Descreva os métodos de síntese:	
A. A síntese de resultados incluiu todos os estudos que deveriam ser incluídos?	S/PS/PN/N/SI
B. Todas as análises pré-definidas foram seguidas ou as perdas de participantes foram explicadas?	S/PS/PN/N/SI
C. A síntese dos resultados foi apropriada dada a natureza e a similaridade das questões de pesquisa, dos delineamentos de estudos e desfechos dos estudos incluídos?	S/PS/PN/N/SI
D. A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi baixa ou abordada na síntese?	S/PS/PN/N/SI
E. Os resultados foram robustos? Como demonstrado, por exemplo, pelo <i>funnel plot</i> ou análise de sensibilidade.	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação à síntese e resultados. Justificativa: Em se tratando de uma meta-análise em rede, o risco de viés já deve ser considerado pelo fato de não ser este o delineamento mais adequado para avaliar segurança e eficácia de intervenções, uma vez que é possível apenas a comparação indireta.	ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

Fase 3: Avaliando o risco de viés geral

Resuma os problemas identificados durante a avaliação da Fase 2:

Domínio	Gradação do potencial risco de viés	Justificativa
1. Critérios de elegibilidade dos estudos	Baixo	
2. Identificação e seleção dos estudos	Baixo	
3. Coleta de dados e avaliação do estudo	Baixo	
4. Síntese e resultados	Incerto	Em se tratando de uma meta-análise em rede, o risco de viés já deve ser considerado pelo fato de não ser este o delineamento mais adequado para avaliar segurança e eficácia de intervenções, uma vez que é possível apenas a comparação indireta.
RISCO DE VIÉS NA REVISÃO		
Descreva se as conclusões foram embasadas pela evidência:		
A. A interpretação dos achados considerou todos os riscos potenciais identificados na Fase 2?		S/PS/PN/N/SI
B. A relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa da revisão foi adequadamente considerada?		S/PS/PN/N/SI

C. Os autores se preocuparam em não enfatizar os resultados com base apenas na sua significância estatística?	S/PS/PN/N/SI
Risco de viés da revisão	ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

LeBlanc et al, 2015

Fase 2: Identificando os potenciais riscos de viés durante o processo da revisão

DOMÍNIO 1: CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS	
Descreva os critérios de elegibilidade do estudo, as restrições em relação à elegibilidade e se há evidência de que os objetivos e critérios de elegibilidade foram previamente especificados:	
1.1 Os objetivos e critérios de elegibilidade foram definidos previamente?	S/PS/PN/N/SI
1.2 Os critérios de elegibilidade eram apropriados à pergunta da revisão?	S/PS/PN/N/SI
1.3 Os critérios de elegibilidade foram bem especificados (sem ambiguidade)?	S/PS/PN/N/SI
1.4 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas características dos estudos foram apropriadas?	S/PS/PN/N/SI
1.5 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas fontes de informações foram apropriadas?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 2: IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	
Descreva os métodos de identificação e seleção de estudos (ex.: número de revisores envolvidos):	
1.1 A busca incluiu uma variedade suficiente de bases de dados/fontes eletrônicas para pesquisar artigos publicados e não publicados?	S/PS/PN/N/SI
1.2 Além da busca nas bases de dados, foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes?	S/PS/PN/N/SI
1.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca foram adequados para obter o maior número possível de artigos?	S/PS/PN/N/SI
1.4 As restrições baseadas na data, formato de publicação ou idioma foram adequadas?	S/PS/PN/N/SI
1.5 Foram realizadas tentativas de minimizar erros na seleção dos estudos?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar os estudos. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 3: COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DO ESTUDO	
Descreva os métodos utilizados na coleta de dados, o tipo de dado extraído dos estudos ou coletado por outros meios, como o risco de viés foi avaliado (ex.: número de revisores envolvidos) e a ferramenta utilizada:	
1.1 Foram realizadas tentativas de minimizar o erro na coleta de dados?	S/PS/PN/N/SI
1.2 As características disponíveis do estudo foram suficientes para que os autores da revisão e leitores sejam capazes de interpretar os resultados?	S/PS/PN/N/SI
1.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para uso na síntese?	S/PS/PN/N/SI
1.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	S/PS/PN/N/SI
1.5 Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na avaliação do risco de viés?	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para coletar dados e avaliar estudos. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 4: SÍNTESE E RESULTADOS	
Descreva os métodos de síntese:	
A. A síntese de resultados incluiu todos os estudos que deveriam ser incluídos?	S/PS/PN/N/SI
B. Todas as análises pré-definidas foram seguidas ou as perdas de participantes foram explicadas?	S/PS/PN/N/SI
C. A síntese dos resultados foi apropriada dada a natureza e a similaridade das questões de pesquisa, dos delineamentos de estudos e desfechos dos estudos incluídos?	S/PS/PN/N/SI
D. A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi baixa ou abordada na síntese?	S/PS/PN/N/SI
E. Os resultados foram robustos? Como demonstrado, por exemplo, pelo <i>funnel plot</i> ou análise de sensibilidade.	S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação à síntese e resultados. Justificativa:	ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

Fase 3: Avaliando o risco de viés geral

Resuma os problemas identificados durante a avaliação da Fase 2:

Domínio	Gradação do potencial risco de viés	Justificativa
1. Critérios de elegibilidade dos estudos	Baixo	

2. Identificação e seleção dos estudos	Baixo	
3. Coleta de dados e avaliação do estudo	Baixo	
4. Síntese e resultados	Baixo	
RISCO DE VIÉS NA REVISÃO		
Descreva se as conclusões foram embasadas pela evidência:		
A. A interpretação dos achados considerou todos os riscos potenciais identificados na Fase 2?		S/PS/PN/N/SI
B. A relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa da revisão foi adequadamente considerada?		S/PS/PN/N/SI
C. Os autores se preocuparam em não enfatizar os resultados com base apenas na sua significância estatística?		S/PS/PN/N/SI
Risco de viés da revisão		ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

Trigo-Vicente et al, 2018

Fase 2: Identificando os potenciais riscos de viés durante o processo da revisão

DOMÍNIO 1: CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE DOS ESTUDOS		
Descreva os critérios de elegibilidade do estudo, as restrições em relação à elegibilidade e se há evidência de que os objetivos e critérios de elegibilidade foram previamente especificados:		
1.1 Os objetivos e critérios de elegibilidade foram definidos previamente?		S/PS/PN/N/SI
1.2 Os critérios de elegibilidade eram apropriados à pergunta da revisão?		S/PS/PN/N/SI
1.3 Os critérios de elegibilidade foram bem especificados (sem ambiguidade)?		S/PS/PN/N/SI
1.4 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas características dos estudos foram apropriadas?		S/PS/PN/N/SI
1.5 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas fontes de informações foram apropriadas?		S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo. Justificativa:		ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 2: IDENTIFICAÇÃO E SELEÇÃO DOS ESTUDOS		
Descreva os métodos de identificação e seleção de estudos (ex.: número de revisores envolvidos):		
1.1 A busca incluiu uma variedade suficiente de bases de dados/fontes eletrônicas para pesquisar artigos publicados e não publicados?		S/PS/PN/N/SI
1.2 Além da busca nas bases de dados, foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes?		S/PS/PN/N/SI
1.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca foram adequados para obter o maior número possível de artigos?		S/PS/PN/N/SI
1.4 As restrições baseadas na data, formato de publicação ou idioma foram adequadas?		S/PS/PN/N/SI
1.5 Foram realizadas tentativas de minimizar erros na seleção dos estudos?		S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar os estudos. Justificativa:		ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 3: COLETA DE DADOS E AVALIAÇÃO DO ESTUDO		
Descreva os métodos utilizados na coleta de dados, o tipo de dado extraído dos estudos ou coletado por outros meios, como o risco de viés foi avaliado (ex.: número de revisores envolvidos) e a ferramenta utilizada:		
1.1 Foram realizadas tentativas de minimizar o erro na coleta de dados?		S/PS/PN/N/SI
1.2 As características disponíveis do estudo foram suficientes para que os autores da revisão e leitores sejam capazes de interpretar os resultados?		S/PS/PN/N/SI
1.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para uso na síntese?		S/PS/PN/N/SI
1.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?		S/PS/PN/N/SI
1.5 Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na avaliação do risco de viés?		S/PS/PN/N/SI
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para coletar dados e avaliar estudos. Justificativa Os autores não informaram o método utilizado para avaliar o risco de viés.		ALTO/BAIXO/INCERTO
DOMÍNIO 4: SÍNTESE E RESULTADOS		
Descreva os métodos de síntese:		
A. A síntese de resultados incluiu todos os estudos que deveriam ser incluídos?		S/PS/PN/N/SI
B. Todas as análises pré-definidas foram seguidas ou as perdas de participantes foram explicadas?		S/PS/PN/N/SI
C. A síntese dos resultados foi apropriada dada a natureza e à similaridade das questões de pesquisa, dos delineamentos de estudos e desfechos dos estudos incluídos?		S/PS/PN/N/SI
D. A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi baixa ou abordada na síntese?		S/PS/PN/N/SI
E. Os resultados foram robustos? Como demonstrado, por exemplo, pelo <i>funnel plot</i> ou análise de sensibilidade.		S/PS/PN/N/SI

Gradação do potencial risco de viés em relação à síntese e resultados. Justificativa: Em se tratando de uma meta-análise em rede, o risco de viés já deve ser considerado pelo fato de não ser este o delineamento mais adequado para avaliar segurança e eficácia de intervenções, uma vez que é possível apenas a comparação indireta.	ALTO/BAIXO/INCERTO
--	--------------------

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

Fase 3: Avaliando o risco de viés geral

Resuma os problemas identificados durante a avaliação da Fase 2:

Domínio	Gradação do potencial risco de viés	Justificativa
1. Critérios de elegibilidade dos estudos	Baixo	
2. Identificação e seleção dos estudos	Baixo	
3. Coleta de dados e avaliação do estudo	Baixo	
4. Síntese e resultados	Incerto	Em se tratando de uma meta-análise em rede, o risco de viés já deve ser considerado pelo fato de não ser este o delineamento mais adequado para avaliar segurança e eficácia de intervenções, uma vez que é possível apenas a comparação indireta.

RISCO DE VIÉS NA REVISÃO	
Descreva se as conclusões foram embasadas pela evidência:	
A. A interpretação dos achados considerou todos os riscos potenciais identificados na Fase 2?	S/PS/PN/N/SI
B. A relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa da revisão foi adequadamente considerada?	S/PS/PN/N/SI
C. Os autores se preocuparam em não enfatizar os resultados com base apenas na sua significância estatística?	S/PS/PN/N/SI
Risco de viés da revisão	ALTO/BAIXO/INCERTO

S=SIM, PS=PROVAVELMENTE SIM, PN=PROVAVELMENTE NÃO, N=NÃO, SI= SEM INFORMAÇÃO

