

O Grupo de Estudos em Doenças Inflamatórias Intestinais do Brasil (GEDIIB) vem expor sua **discordância** com o posicionamento final da CONITEC , registro 538, 07/2020 - Portaria nº 22, publicada no Diário Oficial da União nº 149, seção 1, página 91, em 05 de agosto de 2020 sobre a não incorporação do tofacitinibe, relacionado a consulta pública 83/2020, medicamento do Componente Especializado da Assistência, no tratamento da retocolite ulcerativa (RCU).

O tofacitinibe já apresenta aprovação na ANVISA para esta indicação desde março/2019 (1) e está incorporado nos algoritmos de tratamento da RCU nacionais e internacionais (2,3). Desde a consulta pública para atualização do PCDT de RCU, esta sociedade já havia se manifestado a favor da incorporação desta medicação. Resumimos abaixo algumas das evidências que reafirmam a eficácia e segurança da droga, bem como vantagens de sua utilização, como a posologia oral e ausência de imunogenicidade.

Tofacitinibe (CP-690,550) é uma pequena molécula para uso oral cujo peso molecular 312.3 Da. A inibição da JAK1, JAK3, e, em menor grau, JAK2 (4-6) resulta no bloqueio da sinalização de diversas citocinas, incluindo interleucina (IL)IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 e interferon-gama, entre outros (4-6). Estas citocinas estão diretamente envolvidas na patogênese da doença inflamatória intestinal exercendo suas funções na sinalização de diferentes vias inflamatórias incluindo ativação e proliferação linfocitária.

Apesar dos estudos científicos demonstrarem a eficácia do tofacinib (4-8), a CONITEC usou como um dos argumentos de não incorporação do tofacitinibe, o posicionamento de outros órgãos internacionais que orientam o uso deste medicamento nos casos de falha a terapia convencional "ou" terapia biológica descritos abaixo:

- 1) National Institute for Health and Care Excellence (NICE, 2018): Tofacitinibe é recomendado pelo NICE como uma opção para o tratamento de retocolite ulcerativa ativa moderada a grave, quando a terapia convencional (aminossalicilatos, corticosteroides ou tiopurinas) ou um agente biológico (infliximabe, adalimumabe e golimumabe ou vedolizumabe) não pode ser tolerado, ou a doença respondeu inadequadamente ou perdeu a resposta ao tratamento. O medicamento será recomendado apenas se a empresa fornecer um desconto acordado. (9)
- 2) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, 2019): O CADTH recomenda o reembolso do tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com

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

- 3) Scottish Medicines Consortium (SMC, 2019): A agência recomendou o tofacitinibe ao sistema de saúde escocês para retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a terapia convencional ou um agente biológico."(11)

Como se observa no texto de parecer da CONITEC, **estes órgãos deliberaram aprovação com considerações sobre indicação.**

No relatório 538, relativo a 88ª Reunião Ordinária da CONITEC realizada em 07 de julho de 2020, para avaliação de incorporação do tofacitinibe, **observamos que o parecer baseia-se na conduta terapêutica do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de RCU SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002** (itens 4.4 / 4.4 / 4.4.1). A terapêutica descrita (itens 4.4 / 4.4.1) inclui corticóide, aminossalicilato oral e/ou tópico, azatioprina ou 6-mercaptopurina. No item 4.4.2 sobre o tratamento não medicamentoso, ou seja, pós terapêuticos descrito, considera a colectomia.

No item 4.4.3 refere a disponibilidade no dos agentes anti-TNF, anti integrina e inibidor seletivo da JAK, porém incorporados na atualização do PCDT de RCU/MS nº 514, 02/2020(publicado 02/04/2020) apenas o Infliximabe e vedolizumabe.

Considerando:

- I. PCDT de RCU 2002 coloca como última opção tratamento para colites graves, a colectomia;
- II. PCDT de RCU 2020 considera após tratamento convencional apenas duas opções terapêuticas o infliximabe e vedolizumabe, excluindo uma terceira opção de menor custo;
- III. colectomia representa "mutilação" irreversível ao indivíduo;

- IV. colectomia total proporciona outras condições que limitam o indivíduo na sua vida social, laborativa e gera custos a economia do serviço de saúde;
- V. indicação de tofacitinibe em outras doenças imunomediadas;
- VI. tofacitinibe já aprovado pela CONITEC para outras doenças imunomediadas;
- VII. retocolite ulcerativa pode estar associada a outras doenças imunomediadas e que paralelamente podemos dispor do mesmo arsenal terapêutico;
- VIII. conteúdo científico, estudos pivotais, publicações sobre o tofacitinibe demonstram eficácia e segurança em um cenário de vida real (12,13).

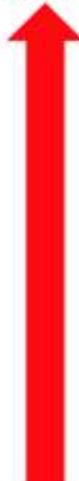
Em resumo trata-se de medicamento com características favoráveis para utilização (14-16):

- a) substância não biológico (sintético)
- b) sem imunogenicidade
- c) segurança
- d) custo efetividade

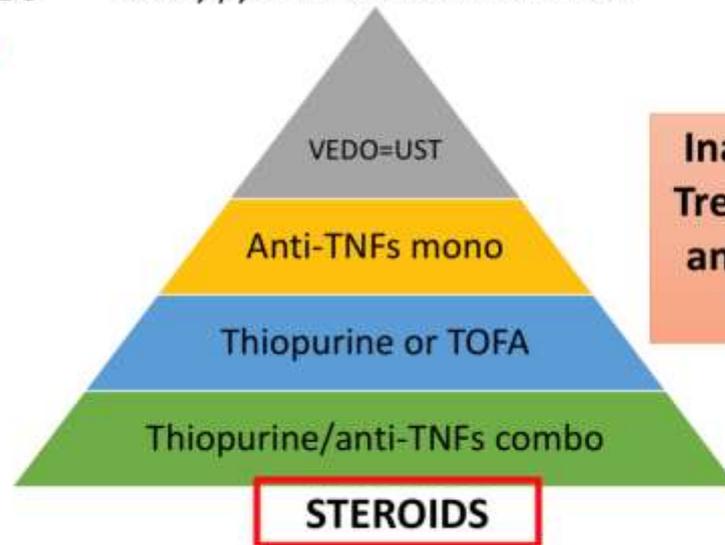
Relembrando que o **posicionamento do GEDIIB** na consulta pública nº 83 de RCU, realizada até 21/01/2020 considerou critérios de elegibilidade para uso de tofacitinibe, assim como outros órgãos internacionais, ex.: "pacientes com índice de atividade da doença igual ou maior a 6 pelo escore de Mayo (com subescore de endoscopia de pelo menos 2), refratários ao uso de corticoides, aminossalicilatos e imunomoduladores (tiopurinas ou metotrexato) por um período mínimo de três meses"

Mediante eficácia já comprovada do tofacitinibe na RCU e a possibilidade de ser um terceiro agente terapêutico disponível o **GEDIIB entende que o TOFACINIBE é mais uma opção de resgate do paciente com doença moderada a grave**, que não apresentaram resposta aos tratamentos prévios (convencional ou terapia biológica) antes de se considerar a colectomia total ao indivíduo portador de RCU.

**Safest**



*Safety pyramid of current IBD meds*



**Inadequate Treatment is an Adverse Event**

Click B, Regueiro M. *IBD* 2019

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

Medicamentos avaliados	Estudo	
	Trigo-Vicente, 2018	Bonovas, 2018
<b>Indução</b>		
<b>Resposta clínica</b>	Infliximabe foi o melhor medicamento para a indução de resposta clínica, independente da dose utilizada. O restante dos tratamentos teve uma eficácia semelhante.	Adalimumabe, Golimumabe, Infliximabe, Tofacitinibe, Vedolizumabe. Infliximabe mostrou-se melhor do que adalimumabe e golimumabe. As demais comparações não mostraram significância. Em relação ao SUCRA, o infliximabe teve 60% da probabilidade de ser o melhor, seguido do vedolizumabe.
<b>Remissão clínica</b>	Infliximabe 5 mg / kg obteve a melhor classificação, com 21,7% das simulações mostrando uma superioridade estatística em relação ao adalimumabe (OR 2,35, IC 95% 1,35-4,14).	Infliximabe mostrou-se melhor que o adalimumabe. As demais comparações não mostraram significância. Em relação ao SUCRA, o vedolizumabe teve 51,9% da probabilidade de ser o melhor, seguido do infliximabe.
<b>Cura da mucosa</b>	Infliximabe foi estatisticamente superior ao adalimumabe e ao golimumabe (OR 2,01, IC 95% 1,28-3,16 e OR 1,67, IC 95% 1,04-2,07, respectivamente).	Infliximabe mostrou-se melhor do que o adalimumabe e o golimumabe. As demais comparações não mostraram significância. Em relação ao SUCRA, o infliximabe teve 51,4% da probabilidade de ser o melhor, seguido do vedolizumabe.
<b>Manutenção</b>		
<b>Remissão clínica</b>	Vedolizumabe (OR 3,84, IC 95% 2,13-7,13) e tofacitinibe (OR 5,51, IC 95% 3,11-9,50) apresentaram melhores resultados. O tofacitinibe ficou em primeiro lugar em 88% das simulações bayesianas e foi estatisticamente superior ao adalimumabe e golimumabe 50 mg ou 100 mg (OR 2,34, IC 95% 1,12-4,05, OR 3,15, IC 95% 1,52-6,71 e OR 3,08, IC 95% 1,47-6,42, respectivamente).	Não aplicável
<b>Cura da mucosa</b>	Infliximabe (OR 3,81, IC 95% 2,13-6,97), tofacitinibe (OR 5,62, IC 95% 3,51-8,57) e vedolizumabe (OR 4,35, IC 95% 2,48-7,79) indicaram um sucesso maior. O tofacitinibe foi o melhor medicamento em 66,7% das simulações. O vedolizumabe e o tofacitinibe mostraram superioridade estatística em relação ao adalimumabe e ao golimumabe 50 mg ou 100 mg.	Não aplicável
<b>Sustentação da remissão clínica</b>	Tofacitinibe (OR 6,56, IC 95% 3,35-14,14) obteve o melhor sucesso na remissão clínica sustentada, com uma probabilidade de 80,4%, e foi estatisticamente superior ao 50 mg de adalimumabe e golimumabe (OR 1,11, IC 95% 1,27-7,95 e OR 4,81, IC 95% 1,45-16,74, respectivamente).	Não aplicável
<b>Segurança</b>	No ranking de medicamentos, tofacitinibe foi o pior em 40,7% das simulações. Tofacitinibe (OR 2,08, IC 95% 1,34-3,20), golimumabe 50 mg (OR 1,79, IC 95% 1,12-2,83), golimumabe 100 mg (OR 1,90, IC 95% 1,23-2,95) e vedolizumabe (OR 1,74, IC 95% 1,05-2,93) foram os fármacos que apresentaram taxas mais altas de infecção, com significância estatística em relação ao placebo.	Em relação ao SUCRA, para eventos adversos, o vedolizumabe teve maior probabilidade de ser o melhor, seguido do tofacitinibe. Já em relação a eventos adversos graves, o vedolizumabe se mostrou melhor.
<b>Conclusão</b>	Para terapia de manutenção, o tofacitinibe registrou a maior probabilidade de ser o melhor tratamento geral, com melhor sucesso para uma remissão clínica sustentada. O vedolizumabe ficou em segundo lugar, seguido pelas moléculas anti-TNF - o infliximabe mostrou a probabilidade de ser o melhor, seguido pelo adalimumabe e golimumabe.	Evidências indiretas sugerem que o infliximabe apresenta um desempenho melhor que o adalimumabe e golimumabe, enquanto a eficácia do tofacitinibe não pode ser diferente da terapêutica biológica. Nossa análise indicou que todos os tratamentos avaliados (exceto o infliximabe) não apresentaram aumento das taxas de EAs, enquanto o vedolizumabe pode ter uma vantagem em relação à ocorrência de SAEs. Especialmente para indução, evidências indiretas sugerem que a eficácia do tofacitinibe é comparável à dos agentes biológicos, entre os quais o infliximabe apresenta desempenho melhor que o adalimumabe e golimumabe. Em relação a possíveis danos, o vedolizumabe pode ter uma vantagem relacionada à ocorrência de SAEs.

EA: eventos adversos. SAE: Eventos adversos graves.

#### Referências Bibliográficas:

Xeljanz. Bula do produto, último acesso em 10/Jun/2019

1. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2017;66:199-209.
2. De Vries LCS, Wildenberg ME, De Jonge WJ, D'Haens GR. The future of Janus Kinase inhibitors in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2017;11:885-93.
3. Boland BS, Sandborn WJ, Chang JT. Update on Janus kinase antagonists in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43:603-17.
4. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:616-24.
5. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. OCTAVE Induction 1, OCTAVE Induction 2, and OCTAVE Sustain Investigators. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376:1723-36.
6. Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis • Volume 25, Number 5, May 2019*: 838-42.
7. TRIGO-VICENTE, C.; GIMENO-BALLESTER, V.; GARCÍA-LÓPEZ, S.; et al. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018 Dec;40(6):1411-1419.
8. BONOVAS, S.; LYTRAS, T.; NIKOLOPOULOS, G.; et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2018;47:454-65.
9. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. NICE. Tofacitinib for moderately to severely active ulcerative colitis. 2018. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta547>. Acessado em: 04/10/2019.
10. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Tofacitinib (Xeljanz). 2019 Disponível em: <https://www.cadth.ca/tofacitinib-5>. Acessado em: 04/10/2019
11. SCOTTISH MEDICINE CONSORTIUM. SMC. Tofacitinib 5mg, 10mg film-coated tablets (Xeljanz). 2019. Disponível em:

<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4133/tofacitinib-citrate-xeljanz-final-jan-2019-amended-060219-forwebsite.pdf>. Acessado em: 04/10/2019

12. Ungaro R, Fenster M, Dimopoulos C, Patel A, Deepak P, Syal G, et al. P344 Real-world effectiveness of tofacitinib in ulcerative colitis: a multi-centre study Poster presentations: Clinical: Therapy and observation (2019). 2019.
13. Yarur A, Bixuan1 L, Deepak P, Khatiwada A, Christophi G, Ciorba M, et al. P407 Real-world safety of tofacitinib in inflammatory bowel diseases: a multi-centre study. Poster presentations: Clinical: Therapy and observation (2019). 2019.
14. J Panés, B Bressler, J -F Colombel, N Lawendy, E Maller, H Zhang, D A Woodworth, G Chan, L Salese, C Su, P516 Efficacy and safety of tofacitinib retreatment for ulcerative colitis after treatment interruption: Results from the OCTAVE clinical trials, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 12, Issue supplement\_1, 1 February 2018, Pages S366–S367, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx180.643>
15. Boeri M, Myers K, Ervin C, Marren A, DiBonaventura M, Cappelleri JC, et al. Patient and physician preferences for ulcerative colitis treatments in the United States. *Clin Exp Gastroenterol* 2019 Jun;Volume 12:263–78.
16. Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, et al. Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: Health-related quality of life in phase 3 randomised controlled induction and maintenance studies. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;12:145-56.