



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

### NOTA TÉCNICA

#### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juíza de Direito Dra. Simone Torres Pedroso

**PROCESSO Nº.:** 50055677120218130027

**SECRETARIA:** Infância e Juventude

**COMARCA:** Betim

#### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**REQUERENTE:** G. L. A.

**IDADE:** 15 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Medicamento Tofacitinibe

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** CID 10 M 07.5

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** retocolite ulcerativa refratária e espondiloartropatia

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG 19.241

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2021.0002271

#### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

solicite informações técnicas acerca dos procedimentos disponibilizados para o caso como o dos presentes autos

#### III - CONSIDERAÇÕES SOBRE O CASO

Conforme documentos médicos, datados de 16/02/2021, trata-se de GLR, 15 anos, em tratamento especializado com reumatologista particular com diagnóstico de retocolite ulcerativa grave com pancolite, diagnosticada em 2016. Fez uso sem resposta satisfatória de sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, ciclofosfamida, prednisona, infliximabe, adalimunabe, golimunabe, tracolimus, metilprednisolona. Sem resposta a mesalazina, azatioprina e prednisona, reação adversa com resposta anafilática grave com infliximabe. Melhora parcial temporária com 6-mercaptopurina, sulfassalazina, prednisona



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**cursando com recidiva do sangramento intestinal** sendo iniciado adalimumabe. Evoluiu com **piora clínica e vários surtos incluindo acometimento articular** dos ombros, coxofemorais e sacroilíacas, cotovelos, temporomandibulares, talalgia, esternalgia e entesite em bordas ilíacas este **responsivo temporariamente a doses de indução de adalimumabe**. Submetida **tratamento com metilprednisolona pulsoterapia, tacrolimus, ciclosporina, golimumabe, sulfassalazina** sem remissão articular ou intestinal. **Desde 2020, vem mostrando piora, evoluindo com diarréia, poliartralgia e mialgia** iniciado tofacitinibe, a despeito de não autorizada para menores de 18 anos no Brasil. Pela primeira vez, desde o início da doença, **houve resposta mais sustentada, evoluindo com ganho de peso, redução do número de evacuações ao dia, redução do sangramento intestinal, ausência de dores articular ou muscular, melhora dos parâmetros laboratoriais**.

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal, incurável e de etiologia desconhecida, caracterizada por uma inflamação difusa da mucosa intestinal do cólon pelas bactérias luminais por meio de a resposta imunológica descontrolada. Dependendo da extensão anatômica do envolvimento, os pacientes podem ser classificados como tendo **proctite** (inflamação no reto), **colite do lado esquerdo** (envolvendo sigmoide com ou sem envolvimento do cólon descendente) ou **pancolite** (colite extensa).

Na maioria dos casos o início da doença ocorre na vida adulta, **entre 30 e 40 anos, e persiste por toda a vida com curso clínico gradual e períodos de recorrência e remissão, determinando severa redução da qualidade de vida e capacidade laborativa. A fase ativa é sintomática e há a endoscopia lesões ativas da mucosa. Na remissão há resolução dos sintomas e desaparecimento dos achados de lesões ativas à**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**endoscopia. Os sinais e sintomas dependem da localização, significância e gravidade da doença. No diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta sintomas de leves a moderados, e menos de 10% têm doença grave. Os sintomas mais comuns são: diarreia crônica, sanguinolenta ou não; perda ponderal; sangramento retal, dor abdominal, aumento do peristaltismo intestinal, tenesmo, urgência, incontinência e secreção purulenta retal que variam em intensidade e frequência nas crises. Febre, fadiga, emagrecimento, palpitação, anemia deficiência de ferro e dispneia, podem ocorrer. Segundo a atividade e gravidade dos sintomas, a doença é classificada pelo escore de Mayo, utilizado para avaliar a resposta ao tratamento ao longo do tempo, que varia de 0 a 12 segundo a: frequência das fezes, sangramento retal, achados de colonoscopia ou sigmoidoscopia flexível, e avaliação global do médico. A doença é classificada em remissão, resolução dos sintomas e desaparecimento dos achados da mucosa (0 a 2 pontos); atividade, presença de sintomas e lesões ativas da mucosa, discreta (3 a 5 pontos), moderada (6 a 10 pontos) ou grave (11 e 12 pontos).**

**O diagnóstico depende de histórico médico completo e achados endoscopia e exames histológicos. A retossigmoidoscopia flexível é útil para definir as porções acometidas. A colonoscopia não é normalmente necessária na fase aguda e deve ser evitada, pois pode desencadear quadro de megacólon tóxico.**

**O tratamento da RCU depende da gravidade e localização da doença e deve ser individualizado. Os princípios gerais para tratar a colite ulcerativa ativa são considerar a atividade, distribuição (proctite, lado esquerdo, colite extensa) e padrão de doença (frequência de recaída, curso da doença, resposta a medicamentos anteriores, perfil de efeitos colaterais de medicação, manifestação intestinal), antes que as decisões**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**de tratamento** sejam tomadas em conjunto com o paciente. **O objetivo clássico do tratamento é induzir e manter a remissão clínica do paciente sem necessidade do uso prolongado de corticoide, sendo difícil prever seu resultado não existindo. Ainda não há um tratamento específico, entretanto deve promover a indução da remissão ou controle da crise, já que a doença se manifesta em surtos e manutenção da remissão.** O controle da crise ou da atividade da doença visa reduzir/abolir a sintomatologia do paciente e a manutenção da remissão manter o paciente em remissão, evitando novas crises. **Medidas não medicamentosas são recomendadas incluindo mudança dos hábitos de vida.** Os medicamentos usados no tratamento da RCU são: **derivados do ácido 5-aminosalicílico ou 5-ASA** (azo componentes, mesalamina, sulfasalazina); **corticoides, agentes imunomoduladores e supressores tiopurinas** (azatioprina, mercaptopurina, metotrexate) e **inibidores de calcineurina** (ciclosporina, tacrolimus); e **os agentes biológicos anti fator de necrose tumoral - antiTNF** (infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe). **Na fase de atividade leve a moderada os 5-ASA são a primeira escolha** podendo ser acrescentados outros medicamentos. Os 5-ASA são, preferencialmente, usados por via oral e tópica, a menos que haja proctite, na qual é usado por via retal e a melhora. A melhora é esperada em até quatro semanas. Estes também são indicados no tratamento de manutenção por tempo prolongado. A mesalazina oral é muito indicada na proctocolite leve a moderada, e a tópica é usada em supositório na proctite ou de enema na proctocolite esquerda. A sulfasalazina via oral é usada na colite esquerda e na pancolite leve a moderada, podendo ser substituída pela mesalazina, se presença de reações adversas graves. **O corticóide é indicado quando 5-ASA não são suficientes para induzir remissão nos pacientes com RCU em atividade leve ou moderada ou nos casos de**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**atividade moderada a intensa da doença, para controle dos sinais e sintomas.** Deve ser também usada nas recaídas as apresentações de beclometasona ou prednisona conforme o caso. Nos casos mais graves, que exigem hospitalização do paciente, **o corticoide venoso** (hidrocortisona ou metilprednisolona) **é a primeira alternativa de tratamento.** Os **corticóides são medicamentos muito eficazes no tratamento de indução de remissão, mas não é desejável o seu uso no tratamento de manutenção,** por causa dos efeitos colaterais quando usados por tempo prolongado. Cerca de **34% de pacientes com RCU, necessitam de corticoterapia após 23 anos de doença.** Por outro lado, **16 a 22% dos pacientes com colite ulcerativa são refratários ou dependentes de corticóides** necessitando de maior atenção por parte dos médicos já que correm maior risco com relação a cirurgia e incapacidade funcional. O tratamento da forma **moderada a grave é com aminossalicilatos orais ou tópicos** (sulfasalazina, mesalazina, balsalazida ou olsalazina) **ou com corticosteroides se os aminossalicilatos forem contraindicados, ou não tolerados.** Os corticosteroides orais e fármacos que afetam a resposta imune também **podem ser adicionados se a doença não responder aos aminossalicilatos.** A colectomia é uma opção de tratamento se os sintomas não forem controlados ou se o paciente tiver qualidade de vida ruim com a terapia convencional. Casos graves que não respondem a corticoterapia venosa, os corticorresistentes, devem ser tratados com o inibidor de calcineurina com destaque para a ciclosporina venosa ou medicamentos biológicos antiTNF, em centros especializados ou **com cirurgia de colectomia de urgência.**

**A abordagem de manutenção da remissão clínica é feita com mesalazina ou sulfassalazina oral, após controle do surto, em pacientes com mais de um episódio de proctite. Para pacientes que**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticóide (**corticodependência**) **sem nova recidiva, pode-se iniciar tiopurinas. As tiopurinas são imunomoduladores utilizadas como “poupadores” de corticóide**, para evitar o uso recorrente ou contínuo deste e, portanto, são **prescritos principalmente para pacientes corticodependentes e para a redução da imunogenicidade aos biológicos quando usado concomitante a estes. O efeito das tiopurinas é tardio e pode demorar até seis meses para se tornar evidente.** As tiopurinas apresentam efeitos colaterais importantes e deve ser considerada a possibilidade de cirurgia nos casos de uso prolongado. **Na RCU ativa moderada a grave agentes anti-TNF- $\alpha$**  (infiximabe, adalimumabe e golimumabe) **ou vedolizumabe**, anticorpo monoclonal humano para  $\alpha 4\beta 7$  integrina, **vem sendo recomendado por várias diretrizes internacionais em caso de intolerância, contraindicações ou não resposta adequada à terapia convencional. São mais comumente usados nos casos refratários ao corticoide e/ou às tiopurinas.** Representam a arma terapêutica mais recente no tratamento das doenças inflamatórias intestinais. O American College of Gastroenterology (**ACG**) **recomenda terapia anti-TNF** (adalimumabe, golimumabe ou infiximabe) **em pacientes com RCU ativa moderada a grave, para indução de remissão e manutenção da remissão. O vedolizumabe é recomendado também para indução de remissão e manutenção em pacientes sem exposição prévia à biológicos e em pacientes com RCU ativa moderada a grave que falharam previamente com terapia anti-TNF. Os antiTNFs têm eficácia e efeitos colaterais semelhantes. Seus efeitos colaterais potenciais incluem formação de anticorpo contra o medicamento** (associada ao aumento do risco de reações infusionais e perda de resposta ao tratamento), **desenvolvimento de linfoma**



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

(questionado pela literatura atual), **lesões de pele psoríase-símile, câncer de pele, infecções** (principalmente reativação de tuberculose), **hepatite, reativação de hepatite B, piora da insuficiência cardíaca, doença desmielinizante, síndrome lúpus-símile, e risco aumentado de infecção e morte em pacientes com mais de 65 anos.** Seu uso ainda não se mostrou eficaz na redução da necessidade de abordagem cirúrgica na RCU, sendo necessários mais estudos para se conhecer melhor sua interferência na história natural da doença. O European Evidence-based Consensus (EEBC) sobre diagnóstico e tratamento da colite ulcerativa recomenda **anti-TNF ou vedolizumabe como terapia biológica de primeira linha para tratamento da RCU moderada a grave.** Pacientes que não respondem ao tratamento de **indução com antiTNF geralmente não serão beneficiados pela continuidade do mesmo.** Aqueles que respondem inicialmente, mas que depois perdem a resposta, podem ter sua dose otimizada e/ou o intervalo de administração reduzido. Alguns estudos de revisão sistemática consideram o **infliximabe e vedolizumabe classificados em primeiro lugar como agentes de primeira linha na RCU moderada a grave.** Também citam outros imunossupressores, como o **tofacitinibe, ozanimode e etrolizumabe como drogas promissoras para indução de remissão e cicatrização da mucosa nesses pacientes com base em comparações indiretas.**

O tratamento cirúrgico pode ser necessário para alguns pacientes com colite ulcerativa sendo recomendada se outras terapias não alcançarem benefício clínico claro. A probabilidade cumulativa de colectomia situa-se ao redor de **32% após 25 anos de doença.** Os fatores que mais contribuem são: **alta atividade, extensão da doença e tempo de enfermidade.** O tratamento cirúrgico em pacientes com RCU poderia, teoricamente, ser curativo e é indicado nas situações de



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**complicação** como megacólon tóxico, perfuração intestinal, **hemorragia incontrolável, má-resposta ou intolerância ao tratamento**, displasia de alto grau irressecável ou câncer intestinal.

No Sistema Único de Saúde (**SUS**) o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (**PCDT**) para **RCU**, objetiva a remissão dos sintomas e prevenção de recorrências por pelo menos 6 meses. Este PDCT preconiza o tratamento da RCU na fase aguda e de manutenção da remissão como já descrito, utilizando **5-ASA** por vias oral e/ou retal; **corticoide; tiopurina com destaque para azatioprina, mercaptopurina, metotrexate e inibidores de calcineurina e terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infliximabe) ou anti-integrina (vedolizumabe).**

O tofacitinibe é um novo imunossupressor, administrado via oral, alvo específico que inibe seletivamente as Janus quinases (**JAK**) . A inibição da JAK1, JAK3, e, em menor grau, JAK2,2-5 resulta no bloqueio da sinalização de diversas citocinas, incluindo interleucina (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 e interferon-gama, entre outras. **Estas citocinas estão diretamente envolvidas na patogênese da doença inflamatória intestinal.** Tem indicação em bula para **o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada a um ou mais DMARDs; para o tratamento de pacientes adultos com artrite psoriásica ativa que apresentaram uma resposta inadequada ou intolerância ao metotrexato ou a outros medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs); e para pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave com uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, (AZA), 6 mercaptopurina (6-MP) ou antagonistas do TNF. Sua segurança e eficácia em crianças desde neonatos até menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Está disponível**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**no SUS pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica conforme o PCDT da AR. Na RCU seu uso foi relacionado a uma melhora da qualidade de vida.** Em indivíduos com retocolite ulcerativa moderada a grave a utilização de tofacitinibe em dose de 10 mg duas vezes ao dia por oito semanas foi associada a remissão clínica maior que de indivíduos em relação a placebo, com diferença estatisticamente significativa. Na fase de manutenção (52 semanas) também foi associada a uma maior remissão clínica em relação ao placebo, assim como maior porcentagem de cura para o desfecho cura da mucosa. A cessação do uso de corticoide foi atingida em 35,4% do grupo tofacitinibe 5mg, em 47,3% do grupo tofacitinibe 10mg e em 5,1% dos pacientes no grupo placebo, com diferença estatisticamente significativa e seu uso foi relacionado a uma melhora da qualidade de vida. **Recente revisão sistemática e meta-análise** de rede avaliou 19 estudos randomizados controlados com placebo para comparar a eficácia e a segurança de tofacitinibe, anti-TNF (infliximabe, adalimumabe, golimumabe) e anti-integrina (vedolizumabe) como terapia de indução ou manutenção para pacientes com RCU moderada a grave virgem para anti-TNF; todas as drogas foram superiores ao placebo na determinação da resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa, tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção. **Evidências indiretas sugeriram que o desempenho do tofacitinibe é semelhante ao das terapias biológicas. O tofacitinibe foi igualmente seguro para outros medicamentos e demonstrou um perfil de segurança menos forte do que o infliximabe. Revisão sistemática da Cochrane de 2020 descreve evidências de alta certeza sugerem que o tofacitinibe é superior ao placebo para alcançar remissão clínica e endoscópica em 52 semanas na RCU moderada a grave que responderam à terapia de indução com tofacitinibe. A dose ideal de**



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**tofacitinibe para terapia de manutenção é desconhecida. Evidências de alta certeza sugerem que não há risco aumentado de efeitos colaterais em comparação com placebo. Entre os estudos de comparação indireta avaliados, tratamentos com infliximabe e vedolizumabe apresentaram melhores resultados nos desfechos avaliados em relação a outros biológicos ou não foram considerados diferentes de tofacitinibe para o desfecho remissão clínica em 8 semanas. Em relação à segurança, pareceu similar ao placebo na fase de indução para eventos adversos mais comuns como nasofaringite, artralgia e dor de cabeça. Não há certeza sobre o efeito do tofacitinibe nos efeitos colaterais graves devido ao baixo número de eventos, sendo relatado em estudos eventos graves como **infecções graves** (apendicite, sepses, abscesso anal); **infecções oportunistas** (herpes zoster e por *clostridium difficile*, pneumonia por *pneumocystis jirovecii*); **perfuração gastro-intestinal**; **eventos cardiovasculares** (IAM, AVE, dissecação de aorta) e **cânceres**. Conclui que mais estudos são necessários para examinar os benefícios e danos a longo prazo do uso de tofacitinibe e outros inibidores da Janus quinase oral como terapia de manutenção em participantes com RCU moderada a grave em remissão. As agências internacionais National Institute for Health and Care Excellence (**NICE**), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (**CADTH**) e Scottish Medicines Consortium (**SMC**), **são favoráveis ao uso do tofacitinibe para RCU ativa moderada a grave, quando a terapia convencional** (aminosalicilatos, corticosteroides ou tiopurinas) **ou um agente biológico** (infliximabe, adalimumabe e golimumabe ou vedolizumabe) **não pode ser tolerado ou a doença respondeu de forma inadequada ou perdeu a resposta ao tratamento**. Entretanto a **NICE e CADTH, ressaltam que a incorporação depende de desconto de seu custo (NICE) ou que seu****



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**custo não exceda o do tratamento com o anti-TNF (CADTH). Seu uso na RCU foi avaliado pelos membros da CONITEC em 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação, no SUS, do tofacitinibe no tratamento da RCU de moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos, dada as incertezas acerca da eficácia e segurança do medicamento em comparação com outras opções disponíveis no SUS e o tipo de análise econômica apresentada pelo demandante, que se mostrou inadequada uma vez que os medicamentos comparados não possuem eficácia semelhantes que justificaria uma análise econômica de custo-minimização. Embora o custo do tratamento com tofacitinibe apresente importante redução, dada a via de administração e logística de armazenamento, os tratamentos com infliximabe e vedolizumabe apresentaram resultados estatisticamente superiores nos desfechos avaliados ou não foram considerados diferentes de tofacitinibe para o desfecho remissão clínica em 8 semanas. Há questões relativas ao perfil de segurança do medicamento, que carece de dados de vida real, uma vez que a indicação para tratamento de RCU deu-se apenas em 2018.**

**CONCLUSÃO:** no caso em tela, paciente 15 anos, em tratamento com reumatologista particular com retocolite ulcerativa grave com pancolite, diagnosticada em 2016. Fez uso sem resposta satisfatória de sulfassalazina, mesalazina, azatioprina, ciclofosfamida, prednisona, infliximabe, adalimumabe, golimumabe, tracolimus, metilprednisolona. Evoluiu com piora clínica e vários surtos incluindo acometimento articular dos ombros, coxofemorais e sacroilíacas, cotovelos, temporomandibulares, talalgia, esternalgia e entesite em bordas ilíacas. Desde 2020, vem mostrando piora, evoluindo com diarreia, poliartralgia



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**e mialgia iniciado tofacitinibe, a despeito de não autorizada para menores de 18 anos no Brasil. Pela primeira vez, desde o início da doença, houve resposta mais sustentada, com ganho de peso, redução do número de evacuações e do sangramento intestinal, ausência de dores articular ou muscular, melhora laboratorial.**

**A RCU é uma doença caracterizada pela ocorrência de episódios de inflamação restrita a mucosa do cólon, podendo envolver o reto e estender por outras partes proximais do cólon. Apresentam diarreia, podendo ser associada com a presença de sangue. A doença é classificada em leve, moderada e grave baseado na frequência e gravidade da diarreia, presença de sintomas sistêmicos e anormalidades em exames laboratoriais. RCU grave apresenta evacuação de  $\geq 6$  vezes/dia com fezes sanguinolentas, frequência de pulso de pelo menos 90bpm, temperatura corporal de pelo menos  $37,5^{\circ}\text{C}$ , nível de hemoglobina de  $<10,5$  g/L e VHS de pelo menos 30 mm/hora. O tratamento da RCU varia de acordo com a gravidade e localização da doença, considerando a atividade, distribuição e padrão da doença. Além disso, a decisão do tratamento deve ser feita em conjunto com o paciente. O tratamento medicamentoso da RCU consiste na administração de 5-ASA por vias oral e/ou retal; corticoide; tiopurina com destaque para azatioprina, mercaptopurina, metotrexate, inibidores de calcineurina e terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infiximabe) ou anti-integrina (vedolizumabe), que são indicados no PCDT do retocolite ulcerativa no SUS. Algumas diretrizes citam outros imunossupressores, como o tofacitinibe, ozanimode e etrolizumabe como drogas promissoras para indução de remissão e cicatrização da mucosa nesses pacientes com base em comparações indiretas. O tratamento cirúrgico pode ser necessário na RCU sendo recomendado se outras terapias não**



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**alcançarem benefício clínico claro. Os fatores que mais contribuem para a cirurgia são: alta atividade, extensão da doença e tempo de enfermidade. Pode ser teoricamente, curativo e é indicado nas situações de complicação como megacólon tóxico, perfuração intestinal, hemorragia incontrolável, má-resposta ou intolerância ao tratamento, displasia de alto grau irressecável ou câncer intestinal.**

**O tofacitinibe é um novo imunossupressor VO, inibidor JAK. Tem indicação em bula para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave e psoriásica ativa em situações específicas de não respostas a outras terapias; e para pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada a grave com uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides, (AZA), 6 mercaptopurina ou antagonistas do TNF. Sua segurança e eficácia em crianças desde neonatos até menores de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Está disponível no SUS pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica conforme o PCDT da AR. Na RCU seu uso foi relacionado a uma melhora da qualidade de vida. Estudos de revisão sistemática e meta-análise de rede mostram que o tofacitinibe, anti-TNF e anti-integrina como terapia de indução ou manutenção para pacientes com RCU moderada a grave virgem para anti-TNF são superiores ao placebo na determinação da resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa, tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção. Evidências indiretas sugeriram que o desempenho do tofacitinibe é semelhante ao das terapias biológicas em 8 semanas, sendo seu uso relacionado a uma melhora da qualidade de vida. É superior ao placebo para alcançar remissão clínica e endoscópica em 52 semanas na RCU moderada a grave que responderam à terapia de indução. A dose ideal de tofacitinibe para**



## **Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais**

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

**terapia de manutenção é desconhecida.** Em relação à segurança **não há certeza sobre o efeito do tofacitinibe nos efeitos colaterais graves devido ao baixo número de eventos.** A revisão sistemática da Cochrane de 2020, conclui que mais estudos são necessários para examinar os benefícios e danos a longo prazo do uso de tofacitinibe e outros inibidores da JAK oral como terapia de manutenção em participantes com RCU moderada a grave em remissão. Seu uso na RCU foi avaliado pelos membros da CONITEC em 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação, no SUS, para o tratamento da RCU moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos, dada as incertezas acerca da eficácia e segurança do medicamento em comparação com outras opções disponíveis no SUS e o tipo de análise econômica apresentada pelo demandante, que se mostrou inadequada uma vez que os medicamentos comparados não possuem eficácia semelhantes que justificaria uma análise econômica de custo-minimização. Há questões relativas ao perfil de segurança do medicamento, que carece de dados de vida real, uma vez que sua indicação na RCU deu-se apenas em 2018.

**Vale ressaltar que no caso em tela, a despeito da gravidade da doença e da paciente ter usado todas as drogas disponíveis, esta medicação no Brasil, segundo a ANVISA não está indicada na idade da paciente, considerando seus riscos não avaliados nesta etária. Assim caracteriza-se uso off-label e este uso é de responsabilidade médico do prescriptor.**

### **IV - REFERÊNCIAS**

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

de Tecnologias e Inovação em Saúde. Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde. Relatório de recomendação nº 538. Citrato de tofacitinibe para o tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerantes ao tratamento prévio com medicamentos sintéticos convencionais ou biológicos. Brasília, Julho de 2020. 64p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_538\\_Tofacitinibe\\_RetocoliteUlcerativa\\_Final\\_2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_538_Tofacitinibe_RetocoliteUlcerativa_Final_2020.pdf).

2. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Relatório de recomendação nº 241. Tofacitinibe para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide ativa moderada a grave com resposta inadequada a um ou mais medicamentos modificadores do curso da doença. Brasília, Janeiro de 2017. 180p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio\\_Tofacitinibe\\_AR\\_FINAL\\_241\\_2016.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/Relatorio_Tofacitinibe_AR_FINAL_241_2016.pdf).

3. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC. Relatório de recomendação Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Retocolite Ulcerativa. Brasília, 2019. 37p. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_PCDT\\_RetocoliteUlcerativa\\_CP68\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_RetocoliteUlcerativa_CP68_2019.pdf).

4. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

Terapêuticas Retocolite Ulcerativa. Brasília, 2020. 45p. Disponível em:

[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes\\_MS/20201218\\_PCDT\\_Retocolite\\_Ulcerativa\\_ISBN.pdf](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Publicacoes_MS/20201218_PCDT_Retocolite_Ulcerativa_ISBN.pdf).

5. Grupo de Estudos d Doença Inflamatória Intestinal do Brasil GEDIIB. Diretriz sobre retocolite ulcerativa. *Inter J Inflammatory Disease*. 2019;5(1): 35. Disponível em:

[https://gediib.org.br/wp-content/uploads/2019/09/DIRETRIZ-SOBRE-RETOCOLITE-ULCERATIVA\\_vol5\\_n01\\_Janeiro-Abril-2019.pdf](https://gediib.org.br/wp-content/uploads/2019/09/DIRETRIZ-SOBRE-RETOCOLITE-ULCERATIVA_vol5_n01_Janeiro-Abril-2019.pdf).

6. LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2015; 9 Art. No.: CD008655. Disponível em: [DOI: 10. 1002/14651858.CD008655.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008655.pub3).

7. Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Jairath V. Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. 2020, Issue 1. Art. No: CD012381. Disponível em:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/146>.

8. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D’Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, Danese S, Feagan BG, Reinisch W, Niezychowski W, Friedman G, Lawendy N, Yu D, Woodworth D, Mukherjee A, Zhang H, Healey P, Panés J. for the 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. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1606910?articleTools=true>.

9. 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**. 2018;40(6):1411-9. Disponível



## Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais

Rua Goiás, nº 253, 8º andar, sala 801, Centro  
Belo Horizonte – MG CEP 30190-030

em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11096-018-0743-4>.

10. Pantavou K, Yiallourou AI, Piovani D, Evripidou D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Bonovas S, Nikolopoulos GK. Efficacy and safety of biologic agents and tofacitinib in moderate-to-severe ulcerative colitis: A systematic overview of meta-analyses. **United European Gastroenterol J.** 2019;7(10):1285-303. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2050640619883566>.

11. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. **Aliment Pharmacol Ther.** 2018;47(4):454-65. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29205421/>.

12. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. **Aliment Pharmacol Ther.** 2018;47(2):162-75. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29205406/>.

13. D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019. 16;12:1-10. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6535722/pdf/10.1177\\_1756284819848631.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6535722/pdf/10.1177_1756284819848631.pdf).

### V - DATA:

28/05/2021 NATJUS - TJMG