

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

XISTAB (CITISINICLINA)

Na cessação tabágica

Avaliação da comparticipação de acordo com o do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12/09/2024

Xistab (Citisiniclina)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 06/09/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Citisiniclina

Nome do medicamento: Xistab

Apresentação:

Xistab - 100 Unidades, comprimidos revestidos por película, 1.5 mg, registo n.º 5860341

Titular da AIM: Laboratório Medinfar - Produtos Farmacêuticos, S.A.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Xistab (Citisiniclina) foi sujeito a avaliação de comparticipação na seguinte indicação terapêutica: *“Cessação tabágica e redução do desejo de nicotina em fumadores dispostos a parar de fumar. A utilização do medicamento Xistab permite uma redução gradual da dependência de nicotina e a perda do hábito de fumar, aliviando os sintomas de abstinência de nicotina. O objetivo do tratamento com Xistab é a cessação permanente da utilização de produtos que contêm nicotina”*.

Face ao comparador vareniclina e terapêutica de substituição de nicotina (NRT) combinada, o medicamento foi considerado equivalente, e apresentou valor terapêutico acrescentado face a bupropiom, *patch* de nicotina isolado e outras NRT em monoterapia.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Xistab (Citisiniclina) demonstrou vantagem económica face ao comparador selecionado na avaliação, tendo sido realizada uma análise comparativa de preços, em conformidade com o previsto no Artigo 14º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 01 de junho, na sua redação atual.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O tabagismo é uma verdadeira doença crónica relacionada com o consumo intermitente e compulsivo de uma substância exógena, sustentada pelo desenvolvimento de um estado de dependência, que se deve principalmente à nicotina (Giulietti *et al.*, 2020). A epidemia de tabaco é uma das maiores ameaças à saúde pública que o mundo já enfrentou, sendo responsável pela morte de mais de 8 milhões de pessoas por ano (OMS, 2023)¹.

O último grande retrato do consumo de tabaco em Portugal foi efetuado em 2021 no 'Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo 2020'. De acordo com o último Inquérito Nacional de Saúde (INS), em 2019, 17,0% da população residente em Portugal com 15 ou mais anos era fumadora de tabaco (incluindo o tabaco aquecido); 1,3 milhões de pessoas (14,2%) fumavam diariamente e 248 mil (2,8%) faziam-no ocasionalmente (DGS, 2021)¹.

Fumar contribui para as principais doenças não transmissíveis, nomeadamente para o desenvolvimento de doenças respiratórias crónicas, cancro, doenças cérebro-cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 e também pelo sofrimento humano e sobrecarga económica que impõem aos cidadãos, às famílias, ao sistema de saúde e a toda a sociedade (DGS, 2021). Estima-se que o tabaco tenha sido a causa de 11,7% de toda a mortalidade registada em 2019 (DGS, 2021). Estima-se também que em Portugal, em 2019, o tabaco tenha sido responsável por 10,9% do total de perda de anos de vida saudável, expressa em DALY, 16,2% nos homens e 5,4% nas mulheres (DGS, 2021). Comparativamente a outros fatores de risco, usando taxas padronizadas pela idade, estima-se que, no ano de 2019, o tabaco tenha sido a primeira causa de perda de anos de vida saudável em ambos os sexos, seguido da glicémia elevada, do índice de massa corporal elevado, do uso do álcool e da hipertensão arterial (DGS, 2021)¹.

Número de doentes estimados:

De acordo com o último Inquérito Nacional de Saúde (INS), em 2019, 17,0% da população residente em Portugal com 15 ou mais anos era fumadora de tabaco (incluindo o tabaco aquecido), o que ronda os 1,6 milhões de fumadores. De acordo com o relatório Portugal – Prevenção e Controlo do Tabagismo

em Números 2014, apenas 1,8% dos fumadores portugueses estão muito motivados para deixar o tabaco cerca de 19% dos fumadores portugueses responderam não ter qualquer interesse em abandonar este vício, cerca de 65% admitiram um interesse ligeiro ou moderado e apenas 17% declararam ter um forte interesse em parar de fumar².

De referir que o número de doentes estimado é apenas indicativo para efeitos do estudo de avaliação económica. Este valor não é vinculativo para etapas posteriores do processo.

Horizonte temporal da doença:

O tratamento tem uma duração recomendada de 25 dias. Em caso de falha do tratamento, o tratamento deve ser descontinuado e pode ser retomado após 2 a 3 meses.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A citisiniclina é um alcaloide vegetal com uma estrutura química semelhante à nicotina. A citisiniclina, também conhecida como citisina, encontra-se aprovada para a cessação tabágica na Europa desde os anos 60 contando por isso com cerca de seis décadas de uso no espaço europeu (Walker *et al.*, 2016). A ação da citisiniclina é semelhante à da nicotina, mas em geral é mais fraca. A citisiniclina compete com a nicotina pelos mesmos recetores e desloca gradualmente a nicotina devido à sua ligação mais forte. O mecanismo de ação da citisiniclina como agonista parcial dos recetores nicotínicos de acetilcolina no tratamento da dependência da nicotina é duplo (Nides *et al.*, 2021):

- 1) o agonismo parcial mantém alguma libertação de dopamina (embora inferior ao nível estimulado pela nicotina) e, por conseguinte, reduz o desejo e outros sintomas de abstinência, e;
- 2) o antagonismo parcial reduz a ligação à nicotina, reduzindo assim o prazer e outros efeitos gratificantes do tabaco.

As orientações terapêuticas atuais para a cessação tabágica incluem uma combinação de aconselhamento e de terapêutica farmacológica, uma vez que a combinação de ambas é mais eficaz que qualquer componente em separado³.

Os fármacos recomendados em primeira linha são a terapêutica de substituição de nicotina (NRT), o bupropiom e a vareniclina. Face à indisponibilidade recente da vareniclina, tem sido apontada a citisiniclina como alternativa, tendo esta vindo a ser progressivamente mais utilizada em Portugal³.

A escolha do agente a utilizar depende de várias variáveis entre as quais, o nível de dependência da nicotina, o uso/tentativa previa de outras terapêuticas para deixar de fumar, medicação concomitante, historial de intolerância a terapêuticas para cessação tabágica e disponibilidade financeira (ENSP, 2020) (Giulietti *et al.*, 2020) (Rábade-Castedo *et al.*, 2023) (DGS)¹. Esta escolha depende também das preferências de cada utente, e é muitas vezes abordada em contexto de consulta em Cuidados de Saúde Primários.

Adequação das apresentações à posologia

As apresentações encontram-se adequadas à posologia recomendada, de acordo com a Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro. Podem verificar-se desperdícios dada a dimensão única da embalagem ser de 100 comprimidos (adaptada à dosagem máxima recomendada).

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Intervenção, Comparador(es) selecionado(s) e subpopulações

Não aplicável (parecer simplificado).

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	<p>A duração do tratamento prevista no Resumo das Características do Medicamento (RCM) é de 25 dias e segue o seguinte esquema posológico (Xistab RCM, 2023):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dias de tratamento</th> <th>Dosagem recomendada</th> <th>Dose diária máxima</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Do 1.º ao 3.º dia</td> <td>1 comprimido a cada 2 horas</td> <td>6 comprimidos</td> </tr> <tr> <td>Do 4.º ao 12.º dia</td> <td>1 comprimido a cada 2,5 horas</td> <td>5 comprimidos</td> </tr> <tr> <td>Do 13.º ao 16.º dia</td> <td>1 comprimido a cada 3 horas</td> <td>4 comprimidos</td> </tr> <tr> <td>Do 17.º ao 20.º dia</td> <td>1 comprimido a cada 5 horas</td> <td>3 comprimidos</td> </tr> <tr> <td>Do 21.º ao 25.º dia</td> <td>1-2 comprimidos por dia</td> <td>Até 2 comprimidos</td> </tr> </tbody> </table>	Dias de tratamento	Dosagem recomendada	Dose diária máxima	Do 1.º ao 3.º dia	1 comprimido a cada 2 horas	6 comprimidos	Do 4.º ao 12.º dia	1 comprimido a cada 2,5 horas	5 comprimidos	Do 13.º ao 16.º dia	1 comprimido a cada 3 horas	4 comprimidos	Do 17.º ao 20.º dia	1 comprimido a cada 5 horas	3 comprimidos	Do 21.º ao 25.º dia	1-2 comprimidos por dia	Até 2 comprimidos
	Dias de tratamento	Dosagem recomendada	Dose diária máxima																	
Do 1.º ao 3.º dia	1 comprimido a cada 2 horas	6 comprimidos																		
Do 4.º ao 12.º dia	1 comprimido a cada 2,5 horas	5 comprimidos																		
Do 13.º ao 16.º dia	1 comprimido a cada 3 horas	4 comprimidos																		
Do 17.º ao 20.º dia	1 comprimido a cada 5 horas	3 comprimidos																		
Do 21.º ao 25.º dia	1-2 comprimidos por dia	Até 2 comprimidos																		
Medicamento comparador	NA																			
Outros elementos a considerar na comparação	Medicamento em avaliação	NA																		
	Medicamento comparador	NA																		

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Não aplicável (parecer simplificado).

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- **Estudo Nides *et al.* 2021:** ensaio clínico de fase IIb, aleatorizado com dupla-ocultação, controlado com placebo
- **Estudo Dogar *et al.* 2020:** ensaio clínico de fase III, aleatorizado com dupla-ocultação, controlado com placebo
- **Estudo West *et al.* 2011:** ensaio clínico de fase III, aleatorizado com dupla-ocultação, controlado com placebo
- **Estudo Levshin *et al.* 2009:** ensaio clínico aleatorizado com dupla-ocultação, controlado com placebo
- **Estudo Vinnikov *et al.* 2008:** ensaio clínico aleatorizado com dupla-ocultação, controlado com placebo
- **Estudo Courtney *et al.* 2021:** ensaio clínico aleatorizado *open-label, single-blinded*, controlado com vareniclina
- **Estudo Walker *et al.* 2014:** ensaio clínico aleatorizado *open-label*, controlado com NRT
- **Revisão sistemática e metanálise em rede (Shang *et al.*, 2022) de intervenções farmacológicas na cessação tabágica**
- **Revisão sistemática e metanálise em rede (Lindson *et al.*, 2023) de intervenções farmacológicas na cessação tabágica**

Estudos excluídos na avaliação:

- **Estudo Nides *et al.* 2021, Estudo Dogar *et al.* 2020, Estudo West *et al.* 2011, Estudo Levshin *et al.* 2009, Estudo Vinnikov *et al.* 2008, Estudo Courtney *et al.* 2021, Estudo Walker *et al.* 2014:** estudos head-to-head, só permitem avaliação comparativa com 1 comparador dos múltiplos utilizados na prática clínica.
- **Revisão sistemática e metanálise em rede (Shang *et al.*, 2022) de intervenções farmacológicas na cessação tabágica:** excluída por existir meta-análise de objetivo semelhante mais atualizada (Lindson *et al.*, 2023).

Estudos incluídos na avaliação:

Revisão sistemática e metanálise em rede (Lindson et al., 2023) de intervenções farmacológicas na cessação tabágica⁴

Objetivo

Foi submetida uma atualização de revisão sistemática da literatura (RSL) da Cochrane, com subsequente meta-análise em rede para avaliar os benefícios, prejuízos e tolerabilidades comparativas de diferentes terapêuticas de cessação tabágica, incluindo cigarros eletrônicos quando utilizadas para ajudar as pessoas a parar de fumar. As intervenções avaliadas nesta comparação indireta foram a citisiniclina, o bupropiom, os vários tipos de NRT, a nortriptilina, a vareniclina, a redução do consumo de nicotina e os cigarros eletrônicos.

Métodos

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

Tabela 1. Critérios de inclusão e exclusão da RSL submetida (fonte: referência 4).

Types of studies Randomised controlled trials (RCTs) and cluster-RCTs (cRCTs). Factorial trials and non-factorial multi-arm trials were included provided they contained at least one pair of study arms that were balanced with respect to factors other than the interventions of interest. We excluded cross-over RCTs as it is impossible to assess the effects of a particular smoking cessation intervention on abstinence in the long-term using these studies. As there are numerous trials of smoking cessation pharmacotherapies, we excluded non-randomised studies (including quasi-RCTs). We included studies regardless of language or publication type.

Types of participants Adults (aged 18 years or older) who smoke cigarettes. People using more than one type of tobacco were included as long as cigarette smoking was an inclusion criterion and the trial met all other eligibility criteria. However, we excluded studies that solely recruited pregnant women, as some of the interventions being assessed in this review are unlikely to be offered to this population. Similarly, we excluded young people (under the age of 18 years) as some of the interventions of interest are not available to, or licensed for, young people. Excluding these two populations ensured that all included interventions were jointly randomisable (a key assumption of NMA) (Higgins 2022).

Types of interventions Any pharmacotherapies and technologies approved for tobacco smoking cessation worldwide at the time of writing (i.e. any forms of NRT, EC, varenicline, cytisine, bupropion or nortriptyline), including combination use of more than one of these intervention types. Although some countries allow the use of smokeless or heated tobacco products as harm reduction products, these products were excluded from this review as they are not typically used to quit smoking and they contain tobacco leaf. We included interventions that described themselves as 'relapse prevention' only when they were delivered to people who were still smoking tobacco at study enrolment.

Studies were not eligible if one of the study arms received an additional intervention component whose effects could not be separated from the pharmacotherapy or EC interventions of interest (e.g. where behavioural counselling or a financial incentive was only provided in one study arm). However, studies that provided an additional component (e.g. behavioural support) equally to all included study arms were eligible. We excluded trials that asked participants to reduce the amount they smoked, where complete quitting was not a goal of the study intervention.

Relevant comparators included:

- no pharmacotherapy and no EC intervention;
- placebo pharmacotherapy;
- non-nicotine/placebo EC;
- another eligible intervention type (e.g. a study comparing NRT with varenicline);
- the same intervention type as provided in the intervention arm, but with a varying component or components (e.g. nicotine 21 mg patch versus nicotine 14 mg patch).

Types of outcome measures Studies had to assess smoking abstinence at least six months following baseline to be eligible for inclusion. This is in line with the standard methods of Cochrane Tobacco Addiction Group (TAG).

Primary outcomes Primary measure of benefit:

- long-term smoking cessation (i.e. for six months or longer). The preferred outcome is biochemically validated continuous or prolonged abstinence at the longest reported time point, including all participants randomised in their original groups.

Primary measure of harm:

- number of participants reporting serious adverse events (SAEs) between baseline and follow-up, analysed on a complete case basis, as close to the six-month follow-up as possible. Alternatively, if interventions extended beyond the six-month follow-up then the measure taken closest to intervention end was used. Exact definitions varied between studies, but SAEs are usually defined as events that result in death, are life-threatening, require or prolong hospitalisation, result in persistent or significant disability or incapacity, or a combination of these. Examples of SAEs are seizures, potentially fatal overdoses, suicide attempts and deaths.

Foi publicado um protocolo previamente à realização da RSL.

Foram identificados todos os estudos incluídos, excluídos e em curso das atualizações mais recentes das revisões Cochrane relevantes na cessação tabágica. Estas revisões incluíram todas as intervenções relevantes para esta revisão (vareniclina e citisiniclina ([Cahill 2016](#)); NRT ([Hartmann-Boyce 2018](#));

[Lindson 2019](#)); bupropiom e nortriptilina ([Howes 2020](#)); e cigarros eletrônicos ([Hartmann-Boyce 2021a](#))).

Também foram atualizadas as pesquisas de cada uma destas revisões, de forma a identificar novos estudos elegíveis até 29 de abril de 2022, nas seguintes bases de dados eletrônicas:

- Cochrane's Central Register of Controlled trials (CENTRAL, via CRS-Web; up to Issue 3, 2022);
- MEDLINE Ovid (1945 a 5 abril 2022);
- Embase Ovid (1974 a 4 Abril 2022);
- PsycINFO Ovid (1806 a 4 Abril 2022);
- US National Library of Medicine's clinicaltrials.gov trial registry, searched via CENTRAL (Issue 3, 2022);
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP; www.who.int/ictip/), searched via CENTRAL (Issue 3, 2022).

Não é referida pesquisa de literatura cinzenta nem pesquisa manual de referências.

A seleção de artigos elegíveis foi realizada de forma independente por dois revisores, e um terceiro revisor resolveu as discrepâncias.

A extração de artigos foi realizada por um revisor relativamente às características do estudo, metodologia e características dos participantes, e por dois autores de forma independente relativamente às covariáveis, dados de intervenções, de *outcome* e risco de viés.

Foi realizada a avaliação de risco de viés dos estudos incluídos de acordo com a ferramenta Cochrane RoB 1.

Relativamente à meta-análise em rede, foi realizada uma avaliação da heterogeneidade dos estudos relevantes, e identificados os estudos com demasiada heterogeneidade clínica que violavam a premissa da transitividade. Contudo, estes estudos não foram excluídos, mas foram calculados intervalos para o efeito de cada componente assumindo uma distribuição normal com médias equivalentes ao efeito do componente e variância equivalente à variância entre os estudos.

Foi realizada uma meta-análise bayesiana de componentes através de um modelo de efeitos aleatórios, com ajuste para estudos multi-braços, para cada um dos 3 *outcomes* principais.

Foram ainda comparadas as intervenções componentes.

Foi utilizado o software WinBUGS e o R através do pacote R2WinBUGS.

Os resultados foram reportados como *Odd Ratios* (OR) com intervalos credíveis (ICr) a 95%.

Foram planejados modelos de metarregressão para as seguintes covariáveis:

- participantes selecionados por condições pré-existentes ou hospitalização;
- duração do *follow-up*;
- apoio comportamental;
- estudo patrocinado pela indústria;
- taxas de cessação, taxas de eventos adversos graves, taxas de abandono nos braços de controlo;
- ano de publicação.

Para cada modelo cNMA e cNMR, foram corridas três cadeias de Markov com valores iniciais diferentes, cada uma com pelo menos 30 000 iterações, descartando as primeiras 15 000 iterações e com o intervalo de afinamento padrão (igual a 3) definido pelo pacote R2WinBUGS para calcular estimativas resumidas. Utilizaram-se gráficos de traços para avaliar a convergência de cada cadeia para todos os efeitos dos componentes. Utilizaram-se distribuições prévias minimamente informativas (não-Jeffrey) para os riscos de base dos ensaios (definidos como taxas de abandono, taxas de EAs e taxas de desistência nos braços de controlo relevantes), efeitos de componentes e parâmetro de desvio padrão entre ensaios (medido na escala logarítmica de probabilidades).

Foram excluídos os estudos com zero eventos em todos os braços.

Devido ao extenso conjunto de dados e à potencial complexidade dos modelos necessários para os descrever adequadamente, foi adaptada uma abordagem sequencial para o ajuste do modelo. Sempre que dois ou mais braços de um ensaio partilhavam a mesma combinação de componentes, agruparam-se os braços num único braço. Se, após a combinação dos braços, o estudo ficasse com apenas um braço, seria excluído esse estudo do modelo. O aumento do número de componentes resultou na inclusão de um maior número de estudos e braços. Alguns estudos contribuíram com informação para a análise de alguns componentes e não para outros, pelo que houve variabilidade no número de estudos que contribuíram para cada análise. Para cada resultado, ajudou-se um modelo

inicial de NMA, incluindo apenas o componente do tipo de intervenção e incluindo apenas os braços de estudo em que foi utilizado um único tipo de farmacoterapia. Um segundo modelo foi então ajustado para cada resultado usando o modo de administração em conjunto com o tipo de intervenção (ou seja, para NRT - adesivo ou NRT outro/ NRT de ação rápida; para placebo - placebo ou cigarro eletrônico sem nicotina), e um terceiro modelo com os mesmos componentes que o segundo modelo, mas também incluindo braços de estudo com mais de um tipo de intervenção. Foram excluídos os componentes em que a variabilidade era insuficiente (por exemplo, a duração da utilização). Para todos os outros componentes, testou-se a sua adição, um de cada vez, para cada resultado. Comparou-se a heterogeneidade e o ajuste do modelo nos modelos cNMA utilizando o desvio padrão entre estudos e o critério de informação de desvio (DIC). Considerou-se uma redução de três ou mais como significativa no que diz respeito ao DIC.

Quando um componente afetou a interpretação e quaisquer alterações não pareceram piorar o ajuste do modelo, o componente foi mantido no modelo final. Previu-se o efeito do adesivo de nicotina e das formas de ação rápida de NRT (estas últimas também referidas como "outras formas de nicotina") adicionando os efeitos de cada componente na escala logarítmica, uma vez que estas são normalmente recomendadas e utilizadas em combinação na prática clínica.

Resultados

Foi apresentado o *flowchart* PRISMA que ilustra os resultados da pesquisa e seleção dos estudos incluídos na NMA.

A atualização das pesquisas identificou 1944 referências, das quais 332 foram consideradas elegíveis para esta revisão. Contudo, apenas 319 contribuíram para a NMA (nem todos os estudos incluídos forneceram dados sobre eventos adversos e tolerabilidade).

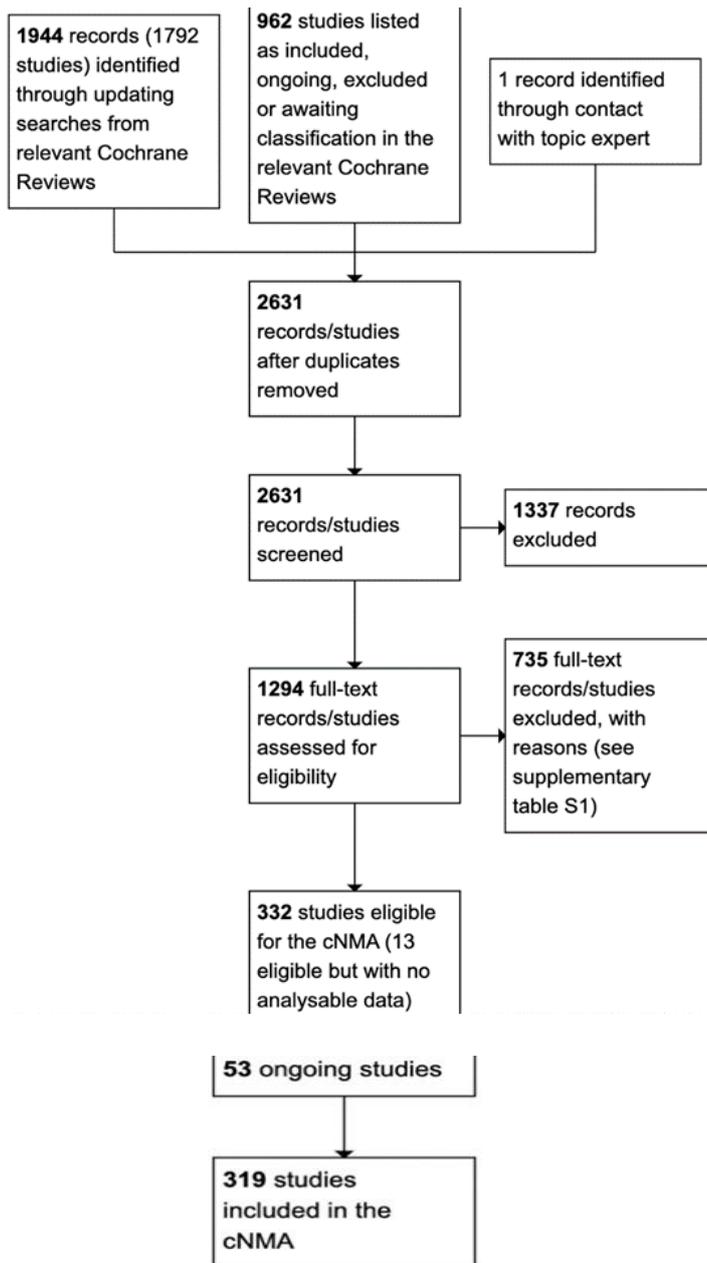


Figura 1. PRISMA *flowchart* que ilustra a pesquisa do *update* da revisão sistemática da literatura (fonte: referência 4).

Os autores reportaram, em formato de tabela, os motivos de exclusão dos artigos considerados não elegíveis.

Resultados outcome primário de eficácia

Esta análise principal incluiu 299 estudos e 709 braços de estudo, representando 145 460 participantes. Verificou-se alguma variabilidade entre os estudos, que não foi totalmente explicada pelos componentes (desvio padrão moderado entre estudos de 0,28). Optou-se por apresentar este modelo (sem covariáveis) uma vez que a adição das covariáveis não melhorou substancialmente o desvio padrão e não alterou significativamente as estimativas de efeito dos componentes.

As estimativas pontuais para o efeito de cada componente, com IC de 95% e o número de ensaios, braços e participantes que contribuíram com dados, podem ser vistas na Figura abaixo. Os gráficos de traços indicaram uma boa convergência.

Para alguns componentes, os CrIs foram amplos, mas para sete intervenções, a estimativa pontual sugeriu um benefício clinicamente importante e o CrI excluiu a ausência de diferença clinicamente importante:

- vareniclina;
- citisiniclina;
- bupropiom;
- adesivo de nicotina;
- NRT de ação rápida;
- NRT combinada (adesivo de nicotina mais NRT de ação rápida, calculada como um efeito aditivo);
- Cigarros eletrônicos com nicotina.

Destes, a vareniclina, a citisiniclina, a NRT combinada e os cigarros eletrônicos com nicotina também apresentaram intervalos de previsão que excluía o valor nulo.

de estudo, representando 56 178 participantes. Encontrou-se evidência de qualidade moderada de que o bupropiom pode causar um pouco mais de EAs do que o placebo ou nenhum tratamento farmacológico, embora os CrIs não tenham incorporado nenhuma diferença. Existe evidência de baixa qualidade sobre a cigarros eletrônicos com nicotina, vareniclina, citisiniclina, NRT simples e NRT combinada; em todos os casos, os CrIs não incorporaram nenhuma diferença. Nos casos da citisiniclina, do adesivo de nicotina e do cigarro eletrônico de nicotina, as estimativas pontuais favoreceram a intervenção (ou seja, as taxas de EAs foram mais baixas nos braços de intervenção); no entanto, os CrIs também incorporaram os danos potenciais. Também não houve evidência clara de uma diferença para a NRT combinada (efeito aditivo em vez de efeito componente). No entanto, quando foi incluída a taxa de EAs do grupo de controlo como uma covariável no modelo, as estimativas de efeito para a vareniclina e o bupropiom excluíram o valor nulo, indicando que mais pessoas sofreram EAs quando receberam estes tratamentos do que quando receberam placebo ou nenhum tratamento farmacológico. Mais informações poderiam alterar a interpretação dos efeitos das intervenções e é importante ter em consideração que uma das principais razões para a imprecisão desta análise foi a proporção relativamente baixa de participantes que relataram EAs graves, segundo os autores.

Um resumo dos resultados de segurança disponíveis é apresentado na Figura abaixo.

No intervention / Placebo								
1.35 (0.97 to 1.92)	Bupropion							
0.94 (0.58 to 1.50)	0.69 (0.38 to 1.22)	Cytisine						
0.96 (0.71 to 1.29)	0.71 (0.45 to 1.09)	1.03 (0.59 to 1.76)	Nicotine patch					
0.79 (0.50 to 1.23)	0.58 (0.32 to 1.01)	0.84 (0.44 to 1.62)	0.82 (0.48 to 1.38)	Nicotine EC				
1.07 (0.75 to 1.54)	0.80 (0.48 to 1.30)	1.14 (0.63 to 2.09)	1.11 (0.67 to 1.88)	1.36 (0.81 to 2.35)	Nicotine other			
1.18 (0.93 to 1.49)	0.87 (0.58 to 1.29)	1.26 (0.77 to 2.03)	1.22 (0.87 to 1.73)	1.50 (0.90 to 2.40)	1.10 (0.71 to 1.68)	Varenicline		
1.03 (0.68 to 1.56)	0.77 (0.44 to 1.30)	1.10 (0.59 to 2.05)	1.07 (0.75 to 1.54)	1.31 (0.75 to 2.30)	0.96 (0.71 to 1.29)	0.88 (0.56 to 1.37)	Nicotine patch + Nicotine other	

League table showing the odds ratio of serious adverse events for the intervention in the row compared to the intervention in the column.

Figura 3. Resultados de segurança (fonte: referência 4).

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a citisiniclina face a cigarros eletrônicos, vareniclina, NRT combinada, bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT em relação a eventos adversos graves.

Resultados outcome secundário de tolerabilidade

Os dados foram relativamente escassos para outcome de tolerabilidade, ou seja, desistências devido ao tratamento; no entanto, foi encontrada evidência de que a vareniclina, o bupropiom, a nortriptilina, a NRT de ação rápida e a NRT combinada resultaram em mais desistências devido ao tratamento do que o placebo ou nenhum tratamento farmacológico. Para o adesivo de nicotina e a citisiniclina, as estimativas pontuais também sugeriram mais desistências nos braços de tratamento, mas os efeitos foram imprecisos e os IC 95% também abrangeram o potencial para nenhum aumento em relação ao placebo/sem tratamento farmacológico.

Um resumo dos resultados de tolerabilidade é apresentado na Figura abaixo.

Placebo								
1.54 (1.24 to 1.94)	Bupropion							
1.24 (0.67 to 2.35)	0.80 (0.42 to 1.55)	Cytisine						
1.27 (0.94 to 1.69)	0.82 (0.58 to 1.15)	1.02 (0.51 to 1.98)	Nicotine patch					
1.63 (1.10 to 2.40)	1.05 (0.67 to 1.63)	1.31 (0.62 to 2.71)	1.29 (0.80 to 2.07)	Nicotine other				
2.44 (1.38 to 4.31)	1.58 (0.87 to 2.86)	1.98 (0.84 to 4.52)	1.93 (1.03 to 3.66)	1.50 (0.76 to 3.01)	Nortriptyline			
1.39 (1.09 to 1.79)	0.90 (0.66 to 1.22)	1.12 (0.59 to 2.07)	1.09 (0.78 to 1.57)	0.86 (0.54 to 1.36)	0.57 (0.31 to 1.05)	Varenicline		
2.06 (1.25 to 3.37)	1.34 (0.78 to 2.23)	1.67 (0.74 to 3.59)	1.63 (1.10 to 2.40)	1.27 (0.94 to 1.69)	0.85 (0.39 to 1.77)	1.48 (0.86 to 2.49)	Nicotine patch + Nicotine other	

League table showing the odds ratio of withdrawal for the intervention in the row compared to the intervention in the column.

Figura 4. Resultados de tolerabilidade (fonte: referência 4).

Relativamente à tolerabilidade, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a citisiniclina face a cigarros eletrônicos, vareniclina, NRT combinada, bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Cessação tabágica

Em relação ao *outcome* cessação tabágica, a citisiniclina não apresentou diferenças estatisticamente significativas face a cigarros eletrónicos, vareniclina e NRT combinada, e apresentou superioridade face a bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT.

Segurança

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a citisiniclina face a cigarros eletrónicos, vareniclina, NRT combinada, bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT em relação a eventos adversos graves.

Tolerabilidade

Relativamente à tolerabilidade, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a citisiniclina face a cigarros eletrónicos, vareniclina, NRT combinada, bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT.

7. Qualidade da evidência submetida

A qualidade dos estudos foi avaliada pelos revisores da RSL. Dos 319 estudos incluídos nas meta-análises, consideraram-se 51 estudos com baixo risco de viés, 104 estudos com alto risco de viés e os restantes 164 com risco pouco claro. Na Figura 22 encontra-se resumidos os resultados da avaliação do risco de viés de todos os domínios.

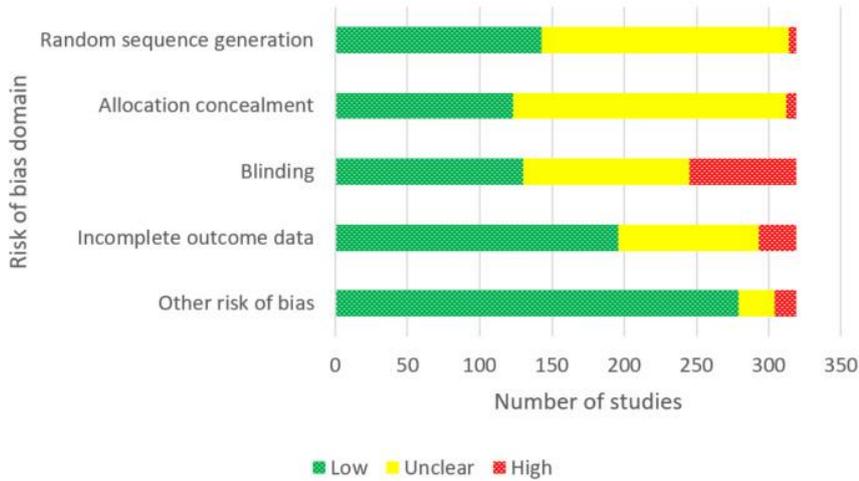


Figura 5: avaliação do risco de viés dos estudos incluídos (fonte: referência 4).

A qualidade da evidência para os *outcomes* de eficácia e segurança é apresentada nas tabelas abaixo. A qualidade do *outcome* de eficácia foi considerada alta para a citisiniclina, e a qualidade da evidência de segurança foi classificada como baixa.

Tabela 2. Qualidade da evidência da RSL (fonte: referência 4).

Components of pharmacological and e-cigarette interventions for smoking cessation: smoking cessation at 6+ months

Population: adults (aged ≥ 18 years) who smoked cigarettes

Components: components of pharmacological and e-cigarette (EC) interventions for smoking cessation

Comparator: no pharmacological or e-cigarette intervention (64 RCTs of 15,793 participants had data on this component)

Outcome: smoking cessation at 6 months to 5 years (although predominantly 6 months to 12 months)

Setting: predominantly USA and Europe

Component	Number of participants (studies) with data on component	Relative effect* (95% CrI)	Anticipated absolute effect**			Certainty of the evidence	Notes
			Without intervention	With intervention	Difference		
Varenicline	16,430 (67 RCTs)	OR 2.33 (2.02 to 2.68)	6 per 100	14 per 100 (12 to 16)	8 per 100 (6 to 10)	High ^o	Prediction interval: 1.31 to 4.11
Cytisine	3848 (7 RCTs)	OR 2.21 (1.66 to 2.97)	6 per 100	13 per 100 (10 to 18)	7 per 100 (4 to 12)	High	Prediction interval: 1.19 to 4.22
Nicotine patch	37,319 (105 RCTs)	OR 1.37 (1.20 to 1.56)	6 per 100	8 per 100 (7 to 9)	2 per 100 (1 to 3)	High ^b	Prediction interval: 0.77 to 2.41
Fast-acting NRT (nicotine other)	31,756 (120 RCTs)	OR 1.41 (1.29 to 1.55)	6 per 100	9 per 100 (8 to 9)	3 per 100 (2 to 3)	High ^b	Prediction interval: 0.81 to 2.49
Nicotine EC	3828 (16 RCTs)	OR 2.37 (1.73 to 3.24)	6 per 100	14 per 100 (10 to 19)	8 per 100 (4 to 13)	High	Prediction interval: 1.26 to 4.48
Non-nicotine/placebo EC	1094 (8 RCTs)	OR 1.16 (0.74 to 1.80)	6 per 100	7 per 100 (4 to 11)	1 per 100 (-2 to 5)	Low ^c	Prediction interval: 0.57 to 2.36
Bupropion	14,759 (71 RCTs)	OR 1.43 (1.26 to 1.62)	6 per 100	9 per 100 (8 to 10)	3 per 100 (2 to 4)	High ^{b,d}	Prediction interval: 0.81 to 2.52
Nortriptyline	1290 (10 RCTs)	OR 1.35 (1.02 to 1.81)	6 per 100	8 per 100 (6 to 11)	2 per 100 (0 to 5)	Moderate ^{b,d}	Prediction interval: 0.72 to 2.55
Nicotine tapering	33,156 (111 RCTs)	OR 1.14 (1.00 to 1.29)	6 per 100	7 per 100 (6 to 8)	1 per 100 (0 to 2)	Low ^{d,e}	Prediction interval: 0.64 to 2.00

Components of pharmacological and e-cigarette interventions for smoking cessation: serious adverse events (SAEs)							
Population: adults (aged ≥ 18 years) who smoked cigarettes							
Components: components of pharmacological and e-cigarette (EC) interventions for smoking cessation							
Comparator: placebo e-cigarette (EC), placebo and no pharmacotherapy (64 RCTs of 15,793 participants had data on these components)							
Outcome: serious adverse events measured at various time points (time point often unreported)							
Setting: predominantly USA and Europe							
Component	Number of participants (studies) with data on component	Relative effect* (95% CrI)	Anticipated absolute effect**			Certainty of the evidence	Notes
			Without intervention	With intervention	Difference		
Varenicline	13,407 (42 RCTs)	OR 1.18 (0.93 to 1.49)	3 per 100	3 per 100 (2 to 4)	0 per 100 (-1 to 1)	Low [⊖]	In the model including control arm SAE as a covariate, the point estimate increases and the CrI no longer incorporates the null (OR 1.67, 95% CrI 1.24 to 2.18). Prediction interval: 0.51 to 2.71
Cytisine	2915 (5 RCTs)	OR 0.94 (0.58 to 1.50)	3 per 1000	2 per 100 (1 to 4)	-1 per 100 (-2 to 1)	Low [⊖]	Prediction interval: 0.37 to 2.40
Nicotine patch	12,602 (27 RCTs)	OR 0.96 (0.71 to 1.29)	3 per 100	3 per 100 (2 to 3)	0 per 100 (-1 to 0)	Low [⊖]	Prediction interval: 0.41 to 2.26
Fast-acting NRT (nicotine other)	5551 (18 RCTs)	OR 1.07 (0.75 to 1.54)	3 per 100	3 per 100 (2 to 4)	0 per 100 (-1 to 1)	Low [⊖]	Prediction interval: 0.45 to 2.64
Nicotine EC	1642 (7 RCTs)	OR 0.79 (0.50 to 1.23)	3 per 100	2 per 100 (1 to 3)	-1 per 100 (-2 to 0)	Low [⊖]	Prediction interval: 0.31 to 1.96
Non-nicotine/placebo EC	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	There was insufficient evidence on SAEs to calculate an effect estimate. Prediction interval: n/a
Bupropion	7231 (22 RCTs)	OR 1.35 (0.97 to 1.92)	3 per 100	4 per 100 (3 to 5)	1 per 100 (0 to 2)	Moderate ^{b,c}	In the model including control arm SAE as a covariate, the point estimate increases and the CrI no longer incorporates the null (OR 1.44, 95% CrI 1.02 to 2.01). Prediction interval: 0.58 to 3.28
Nortriptyline	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	There was insufficient evidence on SAEs in nortriptyline studies to calculate an effect estimate. Prediction interval: n/a

Foi referida inconsistência entre prova direta e indireta no *outcome* de eficácia relativamente aos estudos com bupropiom, *patch* de nicotina e outras NRT, mas não foi relatada a inconsistência por comparação. Isto diminui a nossa confiança nos resultados das comparações indiretas, não se conseguindo estimar a magnitude do impacto desta incerteza.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional da citisiniclina na indicação “*cessação tabágica e redução do desejo de nicotina em fumadores dispostos a parar de fumar. A utilização do medicamento Xistab permite uma redução gradual da dependência de nicotina e a perda do hábito de fumar, aliviando os sintomas de abstinência de nicotina. O objetivo do tratamento com Xistab é a cessação permanente da utilização de produtos que contêm nicotina*”.

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática e meta-análise em rede de 2023 (Lindson *et al.*) submetida pelo titular de AIM.

Nesta meta-análise, relativamente a eficácia, a citisiniclina não demonstrou diferenças estatisticamente significativas face a vareniclina e terapêutica de substituição de nicotina (NRT) combinada, e apresentou superioridade face a bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT em monoterapia.

Constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art.º 14º, nº 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na meta-análise em rede de interesse, em relação ao *outcome* cessação tabágica, a citisiniclina não apresentou diferenças estatisticamente significativas face a cigarros eletrónicos, vareniclina e NRT combinada, e apresentou superioridade face a bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT.
- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a citisiniclina face a vareniclina, NRT combinada, bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT em relação a eventos adversos graves.
- Relativamente à tolerabilidade, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a citisiniclina face a vareniclina, NRT combinada, bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional da citisiniclina na indicação “cessação tabágica e redução do desejo de nicotina em fumadores dispostos a parar de fumar. A utilização do medicamento Xistab permite uma redução gradual da dependência de nicotina e a perda do hábito de fumar, aliviando os sintomas de abstinência de nicotina. O objetivo do tratamento com Xistab é a cessação permanente da utilização de produtos que contêm nicotina”.

Nesta perspetiva, a evidência relevante para a avaliação comparativa corresponde à revisão sistemática e meta-análise em rede de 2023 (Lindson *et al.*) submetida pelo titular de AIM.

Nesta meta-análise, relativamente a eficácia, a citisiniclina não demonstrou valor terapêutico acrescentado face a vareniclina e terapêutica de substituição de nicotina (NRT) combinada, e apresentou valor terapêutico acrescentado face a bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT em monoterapia.

Constatou-se o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art.º 14.º, nº 2, alínea d) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- Na meta-análise em rede de interesse, em relação ao *outcome* cessação tabágica, a citisiniclina não apresentou diferenças estatisticamente significativas face a cigarros eletrónicos, vareniclina e NRT combinada, e apresentou superioridade face a bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT.
- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a citisiniclina face a vareniclina, NRT combinada, bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT em relação a eventos adversos graves.
- Relativamente à tolerabilidade, não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a citisiniclina face a vareniclina, NRT combinada, bupropiom, *patch* de nicotina isolado, e outras NRT.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de comparativa de preços entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o Xistab (citisiniclina) é inferior ao custo da terapêutica alternativa e com menor custo para o SNS, em conformidade com o previsto no Artigo 14.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho na sua redação atual.

11. Conclusões

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a comparticipação pelo Estado no preço do medicamento, tendo em atenção as características específicas do mesmo e da doença em causa, bem como do respetivo impacto no SNS.

12. Referências bibliográficas

Titular de AIM. Dossier de Valor Terapêutico. Xistab®. Dezembro 2023.

Direcção-Geral da Saúde. Portugal – Prevenção e Controlo do Tabagismo em Números 2014

UpToDate. Overview of smoking cessation management in adults. Last update: Feb 2024.

Lindson N, Theodoulou A, Ordóñez-Mena JM, Fanshawe TR, Sutton AJ, Livingstone-Banks J, *et al.* Pharmacological and electronic cigarette interventions for smoking cessation in adults: component network meta-analyses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023 Sep 12;9(9):CD015226.