



Dossiê de Evidências Clínicas e Econômicas

Stelara® (ustequinumabe) no tratamento de pacientes com
Doença de Crohn moderada a grave, após falha ou
contraindicação ao tratamento com anti-TNF

AUTORES: Adalton Ribeiro¹, Laís do Carmo², Viviane Matsumoto³,

REVISORES: Larissa Menezes¹, Kauê Alves Barreto⁴.

¹ Especialista Sr. de HEOR na Janssen-Cilag América Latina.

² Especialista em Medicina Baseada em Evidências na Janssen-Cilag América Latina.

³ Especialista em Modelos Econômicos na Janssen-Cilag América Latina.

⁴ Gerente de Acesso Estratégico na Janssen-Cilag Brasil.

TÍTULO: Stelara® (ustequinumabe) no tratamento de pacientes com Doença de Crohn moderada a grave, após falha ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF.

LOCAL: São Paulo

Submetido em: 05 de Maio de 2023

FICHA CATALOGRÁFICA

Ribeiro, Adalton.

Stelara® (ustequinumabe) no tratamento de pacientes com Doença de Crohn moderada a grave, após falha ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF / Adalton Ribeiro. Laís do Carmo. Viviane Matsumoto – São Paulo: 2023.

N. de folhas: 137

Dossiê de evidências clínicas e econômicas - Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

1. Doença de Crohn. 2. Ustequinumabe. 3. Doenças inflamatórias intestinais. Adalton Ribeiro. Laís do Carmo. Viviane Matsumoto. III. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. IV. Stelara® (ustequinumabe) no tratamento de pacientes com Doença de Crohn moderada a grave, após falha ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	11
RESUMO EXECUTIVO.....	12
FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	16
1. CONDIÇÃO CLÍNICA	17
1.1 Descrição Geral da Doença	17
1.2 Diagnóstico.....	18
1.3 Classificação e diferenciação da DC	19
1.4 Epidemiologia.....	22
1.5 Carga humanística e econômica da DC.....	24
2. TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN MODERADA A GRAVE.....	27
2.1 Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas.....	27
2.2 Diretrizes internacionais	27
2.3 Diretriz Nacional.....	29
2.4 Seleção da tecnologia comparadora.....	30
3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS	30
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA.....	33
4.1 Mecanismo de ação	33
4.2 Desenvolvimento clínico	34
4.3 Aspectos regulatórios da tecnologia.....	35
4.4 Indicação de bula	35
4.5 Indicação proposta para incorporação	36
4.6 Posologia	36
5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	37
5.1 Objetivo	37
5.2 Questão da pesquisa	37
5.3 População.....	37
5.4 Intervenção	38
5.5 Comparador	38
5.6 Desfechos	38
5.7 Tipos de estudo	38
5.8 Critérios de elegibilidade.....	38
5.9 Estratégia de busca	39
5.9.1 Bases de dados	39
5.9.2 Vocabulário controlado.....	40
5.9.3 Seleção de estudos.....	40
5.9.4 Triagem das referências	40
5.9.5 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e da qualidade da evidência ..	40
5.9.6 Análise dos dados.....	41
5.10 Resultados	41
5.10.1 Caracterização do estudo selecionado.....	43
5.10.2 Descrição das publicações incluídas.....	47
5.11 Avaliação do risco de viés.....	76
5.12 Qualidade da evidência	77
5.13 Discussão das evidências clínicas	82
6. MODELO ECONÔMICO	84
6.1 Análise de custo-utilidade	84
Objetivo.....	84
População alvo	84

Horizonte temporal	84
Perspectiva da análise	84
Intervenção e Comparador	84
Desconto	85
Desfechos	85
Estrutura do modelo	85
Mensuração de parâmetros	87
Dados clínicos	89
Uso de recursos	94
Resultados	96
Análise de sensibilidade	97
Discussão dos resultados	100
6.2 Análise de impacto orçamentário	102
População alvo	102
Tempo horizonte	104
Cenários	104
Comparadores	104
Participação de mercado	105
Custo de tratamento	105
População de interesse	105
Resultados	106
Análise de sensibilidade determinística (ASD)	107
7. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS	110
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	112
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	114
Anexo 1	125
Anexo 2	126
Anexo 3	127
Anexo 4	133
Anexo 5	134

LISTA DE ABREVIATURAS

AAPC	Variação Percentual Média Anual (do inglês, <i>Average Annual Percent Change</i>)
AGA	Colégio Americano de Gastroenterologia (do inglês, <i>American Gastroenterological Association</i>)
Anti-TNF	Antagonistas do fator de necrose tumoral alfa
ASD	Análise de Sensibilidade Determinística
ASP	Análise de Sensibilidade Probabilística
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde
DC	Doença de Crohn
CD	Doença de Crohn (do inglês, <i>Crohn's disease</i>)
CDAI	Índice de atividade da doença de Crohn (do inglês, <i>Crohn's disease activity index</i>)
CID-10	Classificação Estatística Internacional Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde, 10ª Edição
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
EA	Evento adverso
EAG	Evento Adverso Grave
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
ECR	Estudo Clínico Randomizado
GEDIIB	Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas
IC	Intervalo de confiança
IFN	Interferon
IFNg	Interferon gama
IHB	Índice de Harvey-Bradshaw
IL	Interleucina
IM-UNITI	Estudo de manutenção de ustekinumabe na apresentação subcutânea para os pacientes respondedores dos estudos de indução.
ITT	Intenção de tratar (do inglês, <i>intent to treat</i>)
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LFS	Frequência de fezes líquidas (do inglês, <i>loose stool frequency</i>)
LTE	Extensão de longo prazo
LTS	Segurança de Longo Prazo (do inglês, <i>long-term safety</i>)
MAdCAM-1	Molécula-1 de adesão da célula de adressina da mucosa (do inglês, <i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i>)
NICE	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (do inglês, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NK	Células matadoras naturais (do inglês, <i>Natural Killer</i>)
OR	Razão de probabilidade (do inglês, <i>Odds ratio</i>)
PBO	Placebo
PBAC	Comitê Consultivo de Benefícios Farmacêuticos (do inglês, <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PTC	Parecer Técnico-Científico
PIB	Produto Interno Bruto
PICOS	Acrônimo usado nas revisões sistemáticas para selecionar os estudos de intervenção em diferentes bases de dados

PRO	Desfecho Relatado pelo Paciente (do inglês, <i>Patient Reported Outcome</i>)
QVRS	Qualidade de Vida Relacionado à Saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental (do inglês <i>incremental cost-effectiveness ratio [ICER]</i>)
ROB 2.0	Revisão Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (do inglês, <i>Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials</i>)
SES-CD	Escore Endoscópico Simplificado da Doença de Crohn
SF-36	Pesquisa de Saúde Resumida de 36 itens (do inglês, <i>36-item Short Form Health Survey</i>)
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SMR	Taxa de Mortalidade Padronizada (do inglês, <i>Standard Mortality Ratio</i>)
SMS	Consórcio Escocês de Medicamentos (do inglês, <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SUS	Sistema Público de Saúde do Brasil
TB	Tuberculose
TC	Terapia Convencional
Th	Células auxiliares (do inglês, <i>T helper</i>)
TNF	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, <i>tumor necrosis factor alpha</i>)
UNITI-1	Estudo de indução intravenosa de ustekinumabe, de 8 semanas com pacientes que falharam ou foram intolerantes ao tratamento prévio com anti-TNF
UNITI-2	Estudo de indução intravenosa de ustekinumabe, de 8 semanas com pacientes que falaram ou foram intolerantes a terapia convencional com medicamentos sintéticos
VPA	Variação percentual anual

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação de Montreal.....	19
Tabela 2. Índice de atividade da DC	20
Tabela 3. Índice de Harvey- Bradshaw (IHB)	21
Tabela 4. Interpretação do Índice de Harvey- Bradshaw (IHB).....	22
Tabela 6. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOS.	37
Tabela 7. Bases de dados para a busca de evidências clínicas.	39
Tabela 8. Publicações selecionadas para análise qualitativa.	43
Tabela 9. Características da população do estudo.....	49
Tabela 10. Desfechos primários e secundários dos estudos de indução (UNITI-1 e UNITI-2). ...	50
Tabela 11. Eventos adversos até a semana 8 em UNITI-1 e UNITI-2	52
Tabela 12. Características da população do estudo.....	55
Tabela 13. Desfechos primários e secundários do estudo de manutenção (IM-UNITI).	56
Tabela 14. Eventos adversos até a semana 44 em IM-UNITI.....	58
Tabela 15. Resumo dos principais achados de segurança por cem pacientes-anos de acompanhamento da semana 0 à semana 96: todos os pacientes inseridos extensão de longo prazo.....	61
Tabela 16. Avaliações de eficácia de IM-UNITI na semana 152 entre pacientes randomizados que entraram em LTE ^a	65
Tabela 16. Resumo de eventos por 100 pacientes-ano desde a semana 0 até a visita final de segurança: todos os pacientes e pacientes randomizados entrando no LTE.	69
Tabela 18. Critérios do Risco de Viés Geral.....	76
Tabela 19. Probabilidades de transição do modelo de árvore de decisão para a fase de indução.	90
Tabela 20. Probabilidades de transição entre visitas médicas do estudo IM-UNITI (a cada 4 semanas) para pacientes no braço placebo.....	91
Tabela 21. Probabilidades de transição do modelo de Markov para a fase de manutenção.....	91
Tabela 22. Probabilidades de transição do modelo de Markov para ustekinumabe após 1 ano de manutenção.	92
Tabela 23. Utilidades por estado de saúde.....	93
Tabela 24. Posologia e preços dos medicamentos.	94
Tabela 25. Market shares dos medicamentos sintéticos no SUS.....	95
Tabela 26. Custos totais com recursos médicos por estado de saúde e por ciclo de manutenção.	96
Tabela 27. Resultados do modelo de custo-utilidade.....	96
Tabela 28. Parâmetros variados na ASD – RCEI de AVAQ.....	97
Tabela 29. Número de novos pacientes e proporção em tratamento com anti-TNFs.	103
Tabela 30. Pacientes elegíveis à ustekinumabe por ano.	104

Tabela 31. Participação de mercado.	105
Tabela 32. Custo por ano de tratamento para cada braço.	105
Tabela 33. População elegível por medicamento e por ano para cada cenário.	105
Tabela 34. Resultado de impacto orçamentário.	106
Tabela 34. Parâmetros variados na ASD – Impacto orçamentário.	107
Tabela 35. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática.	125
Tabela 36. Lista de exclusão dos estudos da revisão sistemática.	126
Tabela 37. Domínio 1: Risco de viés no processo de randomização.	127
Tabela 38. Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas.	127
Tabela 39. Domínio 3: Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho.	129
Tabela 40. Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho.	130
Tabela 41. Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado reportado.	132
Tabela 42. Frequências e custos unitários dos recursos médicos necessários por estado de saúde.	133
Tabela 43. Microcusteio de uso de recursos médicos por estado de saúde.	134

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Acometimento do sistema digestivo na DC	17
Figura 2. Manifestações Extraintestinais e complicações da DC	18
Figura 3. Prevalência de DC para o Brasil	23
Figura 4. Variação Percentual Média Anual (AAPC) na DC no Brasil.....	24
Figura 5. Impacto da DC nas atividades laborais.....	25
Figura 6. Impacto da DC na vida social e relacionamentos.....	25
Figura 7. Tratamento da DC no PCDT.....	27
Figura 8. GRADE realizado pela ECCO.	28
Figura 9. Mecanismo de ação do ustequinumabe	33
Figura 10. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos.....	42
Figura 11. Esquema de indução para os estudos UNITI-I & II	48
Figura 12. (A) Taxas de resposta clínica (diminuição da linha de base na pontuação CDAI de ≥ 100 pontos ou uma pontuação do CDAI < 150) e (B) taxa de remissão clínica (CDAI < 150) nas semanas 3, 6 e 8 dos estudos de indução nos grupos que receberam ustequinumabe na dose de 130 mg ou 6mg/kg e nos grupos de placebo.	49
Figura 13. Alteração da linha de base nos níveis de proteína C-reativa e calprotectina fecal durante a indução.	51
Figura 14. IM-UNITI grupos de tratamento com base na resposta à indução.	54
Figura 15. Respostas dos pacientes à terapia de manutenção. (A) Taxas na semana 44 (após um total de 52 semanas de tratamento) de remissão clínica, resposta clínica, remissão clínica entre pacientes em remissão clínica na semana 0 do estudo de manutenção e remissão livre de glicocorticoides. (B) Taxas de remissão clínica na semana 44 na população UNITI-1 e UNITI-2. (C) Mediana na pontuação do CDAI desde a semana 0 do estudo de manutenção. (D) Mediana nos níveis de proteína C-reativa desde a semana 0 do estudo de manutenção.	57
Figura 16. Remissão clínica da semana 44 à semana 92 de tratamento. (A) todos os pacientes randomizados entrando na extensão de longo prazo e (B) por subgrupos de estudo de indução.	60
Figura 17. Desenho do estudo e fluxo de pacientes para a extensão de longo prazo do estudo IM-UNITI.	62
Figura 18. Pacientes em remissão clínica ao longo do tempo até a Semana 152 entre (A) todos os pacientes randomizados desde o início do IM-UNITI e (B) pacientes randomizados sem fator de necrose tumoral [TNF] virgens desde o início do IM-UNITI.	63
Figura 19. Fluxo de pacientes randomizados ^a em manutenção IM-UNITI ^b	67
Figura 20. Remissão clínica ao longo do tempo até a semana 252 (análise de intenção de tratar ^a , ^b) para (A) todos os pacientes randomizados no estudo de manutenção, (B) pacientes virgens de terapia anti-TNF e (C) pacientes com falha de anti-TNF.	68
Figura 21. Linha de base média e semana 8, e alteração média nos escores IBDQ, PCS e MCS com terapia de indução [UNITI-1: A, C, E; UNITI-2: B, D, F].	71
Figura 22. Estrutura do modelo de custo-utilidade.	86
Figura 23. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística.	98
Figura 24. Plano de custo-efetividade entre ustequinumabe e TC.....	99
Figura 25. Curva de aceitabilidade entre ustequinumabe e TC.	99
Figura 26. Número de novos pacientes com DC de acordo com análise do DATASUS.....	102
Figura 27. Estrutura de impacto orçamentário.....	104
Figura 28. Impacto orçamentário total em 5 anos.....	106
Figura 29. Impacto orçamentário anual.....	106
Figura 30. Gráfico de tornado – Impacto orçamentário.	108

APRESENTAÇÃO

Em 28 de novembro de 2017 a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) do Ministério da Saúde (MS) tornou pública a Portaria Conjunta N° 14/2017 que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da doença de Crohn (DC). Esta atualização do PCDT incorporou os medicamentos biológicos (adalimumabe, certolizumabe pegol e infliximabe) com recomendação positiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) tornando mais efetivo o tratamento e controle da doença. Porém estes três medicamentos biológicos incorporados são classificados na mesma classe terapêutica, os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF). Os pacientes que não respondem ou apresentam contraindicação a essa classe terapêutica não tem outra opção de tratamento, e não há recomendações claras sobre como esses pacientes continuarão sendo tratados. As Diretrizes Internacionais para tratamento da DC, usadas como referência deste PCDT foram atualizadas a partir de 2020 recomendando a inclusão de medicamentos biológicos de classe terapêuticas distinta aos anti-TNF em função da conhecida possibilidade de falha terapêutica e contraindicação aos anti-TNF. Esse documento é referente à análise crítica das evidências científicas, estudo de avaliação econômica e análise de impacto orçamentário na perspectiva do Sistema de Saúde Público do Brasil, com objetivo de avaliar o medicamento Stelara® (Ustekinumabe) , inibidor das Interleucina 12 (IL-12) e Interleucina 23 (IL-23), no tratamento de pacientes com DC moderada a grave, após falha ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF.

Demandante: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda do Brasil.

RESUMO EXECUTIVO

CONDIÇÃO CLÍNICA: As doenças inflamatórias intestinais (DII) são um grupo de desordens crônicas, recorrentes, de natureza autoimune, representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela retocolite ulcerativa (RCU). A DC possui sintomas debilitantes, como diarreias, dores abdominais crônicas, sangramento retal, obstrução intestinal e perda de peso. Estima-se que uma grande parte dos pacientes podem apresentar manifestações extraintestinais, como manifestações dermatológicas, vasculares, articulares, inflamatórias, oculares, respiratórias, hepatobiliares e ósseas. Desta forma, a DC impõe uma carga humanística considerável aos pacientes, além uma carga econômica considerável, sendo as hospitalizações um dos recursos que mais contribuem para o alto custo da doença. No Brasil, as taxas de prevalência de DC encontradas na literatura variam de 0,60 a 36 casos a cada 100.000 pessoas, o que classifica a doença como rara.

NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS: O uso de terapias biológicas antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF) (adalimumabe, infliximabe e certolizumabe pegol) atualmente disponibilizadas no SUS melhorou significativamente o tratamento da DC, porém, estima-se que até 50% dos pacientes não responderá, perderá resposta ou será contraindicado a esta classe terapêutica. Desta forma, os pacientes que não respondem ou são contraindicados aos anti-TNF ficam sem opções de tratamento no SUS, e não há recomendações claras sobre como esses pacientes continuarão sendo tratados. Em último caso, quando a doença é considerada refratária ao tratamento, o tratamento cirúrgico é necessário. Todavia, o procedimento cirúrgico pode acarretar complicações como infecções, abscessos, deiscências de anastomose, infertilidade, disfunção sexual, etc. Além disso, a cirurgia não é definitiva no tratamento da doença e é bastante comum que os pacientes com DC precisem fazer mais de uma cirurgia ao longo da vida. Estima-se que 27% dos pacientes que realizam colectomia podem apresentar complicações que exigem intervenção médica. Dentre as complicações, destaca-se a possibilidade de o paciente desenvolver sepse ou choque séptico. Sendo assim, é importante evitar recorrer à cirurgia como tratamento para a DC.

Considerando os dados de refratariedade da doença, diferentes necessidades individuais dos pacientes e a comodidade posológica, a inclusão de ustequinumabe como mais uma opção terapêutica biológica eficaz, segura e com distinto mecanismo de ação é importante para os pacientes com DC moderada a grave, após falha ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF.

TÍTULO/PERGUNTA: Stelara®(ustequinumabe) é eficaz, seguro e custo efetivo no tratamento de pacientes com DC ativa moderada-grave, após falha ou contraindicados ao tratamento com terapias anti-TNF, em comparação com placebo ± tratamento convencional?

POPULAÇÃO-ALVO: Pacientes com DC ativa moderada-grave, após falha ao tratamento com uso de anti-TNF ou pacientes contraindicados ao uso de anti-TNF.

INTERVENÇÃO: Stelara® (ustequinumabe).

COMPARADOR: Tratamento convencional ± placebo

DESFECHOS Os desfechos de eficácia considerados foram: atividade da doença, considerando remissão e resposta clínica, cicatrização da mucosa e qualidade de vida relacionado à Saúde (QVRS). Como desfechos de segurança foram avaliados eventos adversos (EAs) de qualquer grau ou gravidade.

EVIDÊNCIAS CLÍNICAS: O Parecer Técnico-Científico (PTC) teve como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de ustequinumabe no tratamento de pacientes com DC ativa moderada-grave em comparação com placebo ± tratamento convencional, para aqueles pacientes que tiveram falha ao tratamento com uso de anti-TNF ou são contraindicados ao uso de anti-TNF. A publicação dos estudos pivotais envolveram os estudos UNITI (UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI), estudos clínicos randomizados de fase III, duplo cego e multicêntricos. Embora o estudo fosse controlado por placebo, mais de 70% dos

pacientes receberam tratamentos concomitantes com corticosteroides e imunossupressores e, portanto, os grupos de placebo representam a terapia convencional conforme utilizada na prática clínica e inseridos na pergunta de pesquisa. O estudo definiu como desfecho primário a resposta clínica na semana 6, que foi descrita no protocolo como uma redução da linha de base na pontuação CDAI de ≥ 100 pontos. Pacientes com uma pontuação inicial de CDAI de ≥ 220 a ≤ 248 pontos foram considerados em resposta clínica se uma pontuação de CDAI < 150 fosse alcançada. Publicações complementares envolvendo pacientes dos estudos pivotais avaliaram a qualidade de vida e cicatrização de mucosa através de endoscopia. Os pacientes que haviam recebido anteriormente um ou mais tratamentos baseados em terapia anti-TNF fizeram parte do estudo UNITI-1, de indução do tratamento, onde apresentaram resposta clínica na semana 6, de 33,7% no grupo tratado com ustekinumabe 6mg/kg *versus* 21,5% no grupo tratado com placebo ($p=0,003$). A remissão clínica e resposta clínica na semana 8, desfechos secundários pré-determinados no protocolo do estudo, também foram mais expressivas no grupo de ustekinumabe 6mg/kg, correspondendo a 20,9% *versus* 7,3% no grupo placebo ($p<0,001$) e 37,8% *versus* 20,2% no grupo placebo ($p<0,001$), respectivamente. No estudo UNITI-2, outro estudo de indução, os pacientes deveriam ter apresentado falha a terapia convencional ou efeitos colaterais inaceitáveis quando tratados com imunossupressores. Assim como no estudo UNITI-1, os pacientes pertencentes ao grupo de ustekinumabe 6mg/kg tiveram benefícios frente ao grupo tratado com placebo, ou seja, 55,5% dos pacientes do grupo de ustekinumabe 6mg/kg apresentaram resposta clínica na semana 6 *versus* 28,7% do grupo placebo ($p<0,001$). Como remissão clínica na semana 8, 40,2% dos pacientes atingiram esse desfecho *versus* 19,6% do grupo placebo ($p<0,001$). Para o outro desfecho secundário, 57,9% dos pacientes do grupo ustekinumabe 6mg/kg *versus* 32,1% no grupo placebo ($p<0,001$) atingiram a resposta clínica na semana 8. No estudo de manutenção IM-UNITI, foram incluídos os pacientes que responderam a terapia de indução no estudo UNITI-1 e UNITI-2 e os resultados demonstraram remissão clínica até a semana 44 em ambos os grupos de tratamento com ustekinumabe, sendo 53,1% ($p=0,005$), 48,8% ($p=0,040$) e 35,9% nos grupos q8s, q12s e placebo, respectivamente. Durante o acompanhamento de 44 semanas, a resposta clínica foi favorável ao uso de ustekinumabe de 59,4% ($p=0,018$), 58,1% ($p=0,033$) e 44,3% para os grupos q8s, q12s e placebo, respectivamente. O estudo de manutenção demonstrou também remissão livre de corticosteroides na semana 252 de 89,5% para o grupo tratado com ustekinumabe q12s e 93,3% q8s em comparação com o grupo placebo ($p < 0,01$) em pacientes que falharam com terapia anti-TNF ou terapia convencional. Em todos os acompanhamentos, os resultados clínicos demonstram superioridade da terapia com ustekinumabe reforçando o benefício do tratamento. Após 5 anos de acompanhamento, foi possível confirmar a segurança e eficácia de ustekinumabe com dados cumulativos dos estudos UNITI/IM-UNIT, onde os pacientes apresentaram remissão clínica de 28,7% no grupo q12s e 34,4% no grupo q8s. E em relação a segurança, os resultados foram semelhantes nos grupos placebo e ustekinumabe combinado para todos os EAs. No estudo UNITI-1, 7,2% dos pacientes no grupo ustekinumabe 6mg/kg apresentaram EAs graves *versus* 6,1% no grupo placebo. No estudo UNITI-2, apenas 2,9% os pacientes no grupo ustekinumabe 6mg/kg apresentaram EAs graves *versus* 5,8% no grupo placebo. No estudo de manutenção, IM-UNITI, os EA graves ocorreram em 15,0%, 12,1% e 9,9% nos grupos placebo, q8s e q12s, respectivamente. Durante 5 anos de tratamento de manutenção com ustekinumabe, não houve evidência de que ustekinumabe aumentasse o risco de morte, reações anafiláticas ou de hipersensibilidade tardia ou até neoplasias. Em relação a qualidade de vida relacionada à saúde, o tratamento com ustekinumabe melhorou o estado geral de saúde e a QVRS, após uma única infusão intravenosa em pacientes com DC ativa moderada a grave medida através dos questionários IBDQ e 36-item Short Form Health Survey. Outro resultado importante demonstrado pelo uso de ustekinumabe é a capacidade de induzir a cicatrização de mucosas, e com isso, reduzir a inflamação de mucosas de pacientes com DC ativa moderada a grave. Houve a redução de ≥ 3 pontos no SES-CD na semana 8 de indução, onde 47,7% dos pacientes obtiveram melhora significativa na cicatrização de mucosa no grupo

ustequinumabe comparado a 29,9% no grupo placebo ($p = 0,005$). Na semana 44 como manutenção do tratamento, a taxa de resposta no grupo de ustequinumabe foi de 17,4 *versus* 4,2% no grupo placebo ($p = 0,0656$). Em conclusão, ao longo de 5 anos, o tratamento com ustequinumabe continuou demonstrando segurança, resposta e remissão clínica em pacientes com DC.

RISCO DE VIÉS E QUALIDADE DA EVIDÊNCIA: Os resultados da avaliação do risco de viés dos estudos mostraram um baixo risco de viés em todos os domínios avaliados. A qualidade da evidência dos estudos pivotais foi considerada alta em todos os desfechos avaliados: resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa e segurança. Com base na avaliação da qualidade do estudo clínico randomizado de fase III UNITI, a confiança da evidência é alta para os desfechos: resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa e QVRS e com isso o verdadeiro efeito esperado está próximo da estimativa do efeito do estudo.

ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE: Foi desenvolvido um modelo de árvore de decisão para simular a fase de indução da medicação e um modelo de Markov para a fase de manutenção com objetivo de avaliar o RCEI de ustequinumabe vs terapia convencional. A estrutura do modelo tem como base aquele desenvolvido pela CONITEC no relatório 480 de 2019, entretanto uma série de atualizações com base na população-alvo, jornada do paciente durante o tratamento e proposta comercial foram realizadas.

A população-alvo é composta por adultos diagnosticados com DC ativa moderada a grave que falharam ao anti-TNF. O comparador escolhido então foi a terapia convencional, composta pelos medicamentos azatioprina, metilprednisolona, metotrexato e prednisona; tal escolha foi feita com base na recomendação do PCDT de DC de que o medicamento anti-TNF seja suspenso caso não haja resposta ao tratamento após 2 ou 3 doses, a depender da presença de fístula, restando ao paciente, então, apenas a opção de medicamentos sintéticos.

Todos os dados de resposta à indução e de probabilidade de transição de estado na manutenção foram retirados do estudo UNITI-I, que avaliou diretamente ustequinumabe vs terapia convencional.

Além disso, foram incluídas no modelo a possibilidade de haver resposta tardia à indução de ustequinumabe (ou seja, uma proporção específica de pacientes responderia ou entraria em remissão após a primeira dose de manutenção de 90 mg); e a consideração, com base em dados da literatura, que a taxa de perda de resposta após 1 ano em manutenção é reduzida. Tais considerações visam a tornar os resultados do modelo mais verossímeis com a prática clínica.

Com relação aos custos, o custo de tratamento do braço comparador foi assumido como sendo uma média entre os quatro medicamentos considerados, ponderada pelo número de pacientes que fazem uso deles no SUS de acordo com análise conduzida na base AM do DATASUS. Já no caso de ustequinumabe, considerando-se as incertezas relacionadas a logísticas que a variação de dose e a falha ao tratamento na fase de indução podem ter de acordo com o peso do paciente poderia gerar ao sistema, a Janssen-Cilag propõe um programa de solução logística para as doses de indução de ustequinumabe, que serão oferecidas sem custos ao SUS. Com relação às doses de manutenção, a Janssen-Cilag optou por seguir com a comercialização ao SUS para DC das doses de 45 mg, atualmente já utilizadas para a indicação de psoríase no sistema público, com o mesmo preço unitário de R\$ 3.208,84.

A razão de custo-efetividade incremental da incorporação de ustequinumabe em comparação à terapia convencional para o desfecho em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) foi de R\$ 125,7 mil, com 0,71 AVAQs ganhos. A análise de sensibilidade probabilística mostrou que 95,5% das mil iterações realizadas resultaram em maiores AVAQs para ustequinumabe.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (IO): Foi desenvolvido um modelo de impacto orçamentário dinâmico para analisar o impacto financeiro da incorporação de ustequinumabe ao SUS. Utilizou-se como população base a demanda aferida no sistema DATASUS e dados epidemiológicos para falha e contra-indicação a anti-TNFs. Adotou-se um *market share* progressivo entre 20% e 80% nos 5 anos de análise. O IO acumulado em 5 anos apresentou o resultado de R\$ 120 milhões.

RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) da, o *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia, o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália e o *Haute Autorité de Santé* (HAS), da França recomendaram a incorporação do ustequinumabe na indicação proposta neste dossiê, ou seja, no tratamento de pacientes com DC moderada a grave que falharam ou são contraindicados à terapia com medicamentos da classe dos anti-TNF. Importante ressaltar que as recomendações citadas acima para incorporação nos referidos sistemas públicos de saúde aconteceram em 2017 assim que se tornaram públicos os ECR pivotais, UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI.

CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Ustequinumabe é uma nova opção de tratamento para os pacientes com DC moderada a grave com falha ou contraindicação aos tratamentos anti-TNF, por apresentar um mecanismo de ação de ação distinto, ou seja, inibição das IL-12 e IL-23 com dados de eficácia e segurança robustos demonstrados em estudos clínicos randomizados de fase III e estudos de seguimento no tratamento da DC moderada a grave em pacientes com contraindicações ou perda de resposta aos anti-TNF. Com exceção apenas da primeira dose de administração IV, o ustequinumabe é uma terapia subcutânea e pronta para uso, representando uma opção de tratamento acessível para esses pacientes e que já é dispensado pelo SUS para o tratamento de psoríase. Sua incorporação baseada em uma robusta avaliação clínica e econômica contribuirá para uso racional de recursos no sistema público de saúde além de preencher uma lacuna existente nas terapias disponibilizadas atualmente no PCDT para tratamento da DC, cujo único mecanismo de ação disponível para terapias biológicas são os anti-TNF.

FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento.

Tecnologia: ustequinumabe

Nome comercial: Stelara®

Apresentações: Solução injetável de Stelara® 130 mg/26 mL para infusão intravenosa em embalagem com 1 frasco-ampola e solução injetável de Stelara® 45 mg/0,5 mL em embalagem com 1 seringa preenchida. As seringas preenchidas possuem um dispositivo de proteção da agulha.

Detentor do registro: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Fabricante: Cilag A.G. - Schaffhausen - Suíça

Indicação aprovada na Anvisa:

Stelara® é indicado:

- no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno (PUVA).
- no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em crianças maiores de 6 anos e adolescentes, que estão inadequadamente controlados por, ou que são intolerantes a outras terapias sistêmicas ou fototerapia.
- isolado ou em combinação com metotrexato, é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta ao tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARD) foi inadequada.
- no tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias.
- no tratamento de pacientes adultos com Colite Ulcerativa ativa moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou à terapia com medicamentos biológicos ou que tem contraindicações para tais terapias.

Indicação proposta: Stelara (ustequinumabe) no tratamento de pacientes com Doença de Crohn moderada a grave que falharam ou são contraindicados à terapia com medicamentos da classe dos Anti-TNF alfa

Posologia: O tratamento com ustequinumabe é separado em duas etapas, indução e manutenção:

- Na fase de indução é administrado uma dose única intravenosa de 6mg/kg.
- Na fase de manutenção, a administração subcutânea de 90 mg de Stelara® deve ocorrer na Semana 8 após a dose intravenosa. Depois disso, recomenda-se a administração a cada 12 semanas.
- Os pacientes que não apresentarem resposta adequada nas 8 semanas após a primeira dose subcutânea, podem receber uma segunda dose subcutânea.

Administração: Administração intravenosa para indução e subcutâneo para a fase de manutenção.

Dados de Propriedade Intelectual: Patente N° PI0113109-5.

Contraindicações: Pacientes com história de hipersensibilidade grave ao ustequinumabe ou a qualquer um dos excipientes do medicamento.

Precauções e Riscos Associados: verificar o item 5 “Advertências e Precauções” da bula de Stelara®(ustequinumabe) anexada ao processo de submissão.

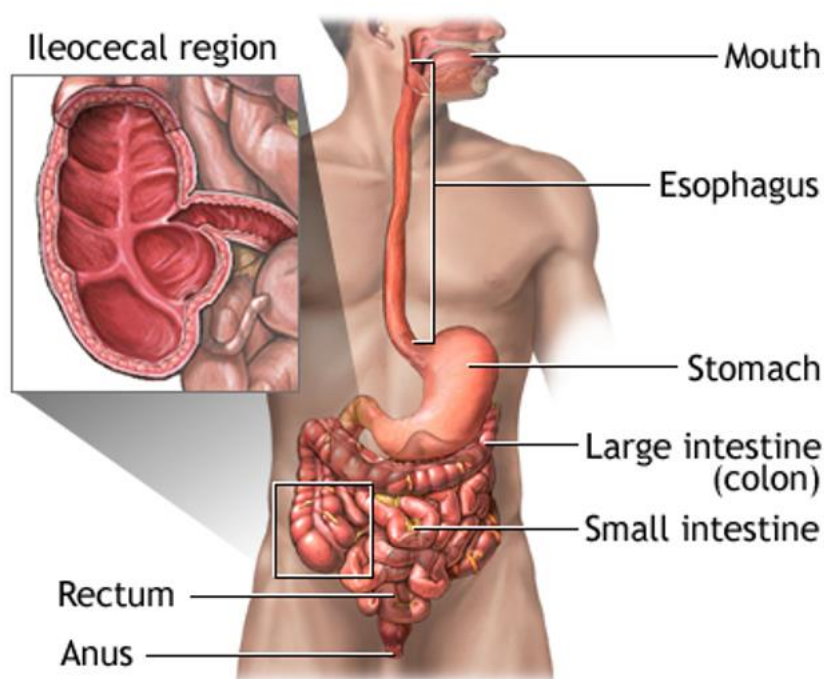
Eventos adversos: verificar o item 9 “Reações Adversas” da bula de Stelara (ustequinumabe) anexada ao processo de submissão.

1. CONDIÇÃO CLÍNICA

1.1 Descrição Geral da Doença

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica, recidivante, progressiva com curso destrutível, não curável por tratamento clínico ou cirúrgico, caracterizada por lesões omitidas e inflamação transmural que acomete qualquer região do trato gastrointestinal, da boca ao ânus (1,2) (Figura 1). Vários fatores foram implicados na causa da DC, incluindo desregulação do sistema imunológico, alteração da microbiota intestinal (p.e devido ao uso de antibióticos), suscetibilidade genética e fatores ambientais (p.e tabagismo), mas a causa da doença permanece desconhecida (3).

Figura 1. Acometimento do sistema digestivo na DC

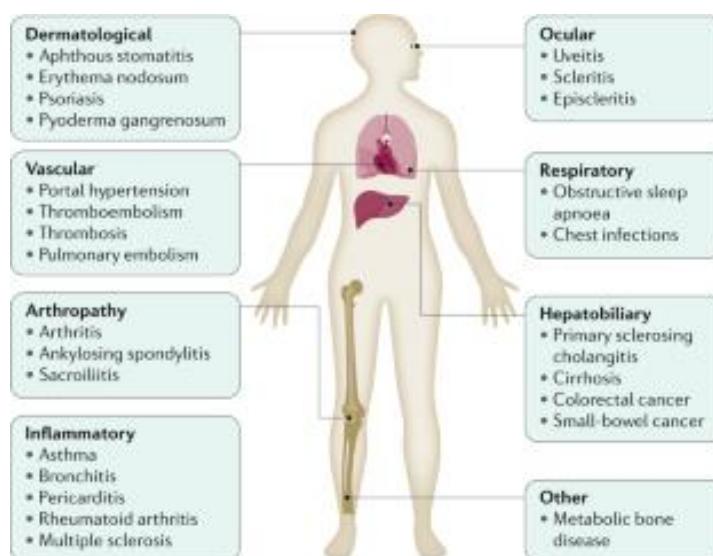


Fonte: MedlinePlus, 2022 (4).

Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. O sistema digestivo é responsável pela digestão, absorção e eliminação de resíduos de nutrientes, desta forma o processo inflamatório prejudica a capacidade funcional dos órgãos levando a sintomas como diarreias, dores abdominais crônicas, sangramento retal, obstrução intestinal e perda de peso. O processo inflamatório pode ter gradação de leve, moderada a grave intensidade, com curso clínico caracterizado por alternância de períodos de atividade

e remissão (5,6). Além de alguns desfechos negativos no sistema digestivo como fístulas, abscesso, estreitamento, bloqueio, perfuração e má absorção, a DC pode ter manifestações extraintestinais em até metade dos pacientes, sendo mais frequentes as manifestações dermatológicas, vasculares, articulares, inflamatórias, oculares, respiratórias, hepatobiliares e ósseas (Figura 2) (3).

Figura 2. Manifestações Extraintestinais e complicações da DC



Fonte: Roda e cols. (2020) (3).

A morte devido especificamente à DC ou suas complicações é incomum. No entanto, pacientes acometidos pela doença têm uma taxa de mortalidade geral ligeiramente maior do que a população saudável em geral, ou seja uma taxa de mortalidade padronizada com mediana (SMR) de 39% (taxa de mortalidade padronizada, do inglês *Standard Mortality Ratio* [SMR]: 1,39 (intervalo de confiança 95% [IC]: 1,30-1,49). Em muitos casos a causa da morte são doenças associadas (7).

1.2 Diagnóstico

Como a DC pode ocorrer em várias áreas do trato gastrointestinal, a atividade e a gravidade da doença podem variar amplamente ao longo do tempo mas a maioria dos pacientes apresentam a doença ativa quando o diagnóstico é realizado (8). O diagnóstico é realizado por meio dos achados clínicos, exames de imagens endoscópicas e/ou radiológicas e análise das

fezes. Por vezes, um exame histopatológico pode ser necessário, no qual comumente se encontram infiltrados de linfócitos, células plasmáticas e granulócitos (9,10).

Um diagnóstico diferencial para DC também deve ser realizado considerando as seguintes condições clínicas: colites por diferentes causas (infecciosa, isquêmica, por radiação, induzida por medicamentos, ulcerativa e microscópica), doença celíaca e síndrome do intestino irritável (10).

No Sistema Público de Saúde do Brasil (SUS) pode-se identificar a doença pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à Saúde, 10ª Edição (CID-10):

- K50.0 Doença de Crohn do intestino delgado.
- K50.1 Doença de Crohn do intestino grosso.
- K50.8 Outra forma de doença de Crohn.

1.3 Classificação e diferenciação da DC

Devido a grande variação fenotípica da DC foi proposto uma classificação que considera três critérios, idade ao diagnóstico, localização e comportamento. Essa classificação é conhecida como Classificação de Montreal (Tabela 1) (11).

Tabela 1. Classificação de Montreal

Critério	Código
Idade ao diagnóstico	A1 - ≤16 anos A2 - 17-40 anos A3 - >40 anos
Localização	L1 – Íleo terminal L2 – Colón L3 – Ileocolônica L4 – Trato digestivo superior isolado
Comportamento	B1 – Não estenosante, não penetrante B2 – Estenosante B3 – Penetrante P – modificador da doença perianal*

Fonte: Satsangi e cols. (2006) (11).

Assim, a apresentação fenotípica recebe um código, por exemplo A2L1B2, corresponde a paciente com idade entre 17 e 40 anos ao diagnóstico, acometimento do íleo terminal e estenosante(12).

O Índice de atividade da DC (IADC ou CDAI) é o mais antigo e, por sua fácil aplicabilidade e acurácia para determinar a severidade dos sintomas em pacientes com DC, é o mais utilizado para mensurar desfechos clínicos de estudos clínicos randomizados (ECR) e controlados e também recomendado pela *American College of Gastroenterology* (AGA) (13,14). Seu escore varia entre 0 e 600 sendo que os escores mais altos evidenciam uma doença em estágio mais grave conforme Tabela 2. O CDAI é composto de oito itens:

- 1.3.1 número de fezes líquidas;
- 1.3.2 grau de dor abdominal
- 1.3.3 nível de bem estar
- 1.3.4 massa abdominal
- 1.3.5 manifestações extraintestinais
- 1.3.6 uso de medicamento antidiarreico
- 1.3.7 valores de hematócritos
- 1.3.8 peso corporal

Tabela 2. Índice de atividade da DC

Gravidade da doença	Escore CDAI	Apresentação clínica
Remissão	<150	O paciente é assintomático (não há sequelas inflamatórias sintomáticas) e pode ter respondido à terapia e não ter doença residual ativa
Leve a moderada	150-220	Paciente em atendimento ambulatorial com capacidade de tolerar alimentação oral sem apresentar quadros negativos (desidratação; toxicidade sistêmica, como febre alta, calafrios e prostração; sensibilidade abdominal; massa dolorosa; obstrução intestinal; ou perda de peso > 10%)
Moderada a grave	220-450	O paciente falhou na resposta ao tratamento para DC leve a moderada, ou apresenta sintomas mais proeminentes de: febre, perda significativa de peso, dor ou sensibilidade abdominal, náuseas ou vômitos intermitentes (sem achados obstrutivos), ou anemia significativa
Grave	>450	Apesar da introdução de corticosteroides convencionais ou de medicamentos biológicos em pacientes ambulatoriais, os sintomas da doença persistem, tais como febre alta, vômito recorrente, evidência de obstrução intestinal, sinais peritoneais significativos, caquexia ou abscesso

Fonte: Best (2006) (14).

De acordo com este critério, a resposta clínica é alcançada quando existe uma redução de mais de 100 pontos no CDAI basal e a remissão clínica é atingida quando o CDAI atinge 150 pontos ou menos (15).

É consenso entre os especialistas que a resolução dos sintomas clínicos medidos somente pelo CDAI não é suficiente para controle da doença e que a cicatrização da mucosa intestinal também é um fator importante para definição de um paciente em remissão clínica (16,17). Algumas medidas de cicatrização como o Escore Endoscópico Simplificado da Doença de Crohn (SES-CD) e avaliação de biomarcadores de inflamação como a proteína C-reativa (PCR) e calprotectina fecal (fCal) podem auxiliar na determinação de cicatrização da mucosa (18–21). Outra crítica importante ao CDAI é que ele não incorpora uma avaliação subjetiva da qualidade de vida (22) .

A diferenciação entre doença ativa e em remissão pode ser feita também com base no Índice de Harvey- Bradshaw (IHB) (23) conforme apresentado na Tabela 3. O IHB é uma ferramenta útil para avaliar o grau de doença (atividade) em pacientes com DC. O índice é menos trabalhoso do que o CDAI e dispensa o uso do cartão diário (pré-avaliação do paciente) e monitoramento laboratorial (14). A interpretação do IHB é demonstrado pela soma dos escores das variáveis e classificado em remissão clínica, doença levemente ativa, doença moderadamente ativa e doença gravemente ativa O IHB tem se mostrado bastante útil no manejo da doença, incluindo avaliações periódicas das taxas de resposta a tratamentos individuais e a avaliação do progresso a longo prazo (23).

Tabela 3. Índice de Harvey- Bradshaw (IHB)

Variável	Descrição	Escore
1	Sensação de bem-estar geral do paciente nas últimas 24 horas	0 = Muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Relato do paciente de dor abdominal nas últimas 24 horas	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de fezes líquidas nas últimas 24 horas	1 por cada evacuação
4	Achado de uma massa abdominal	0 = ausente 1 = possível 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 = Artralgia 1 = Uveíte 1 = Eritema nodoso

		1 = Úlceras aftosas 1 = Pioderma gangrenoso 1 = Fissura anal 1 = Nova fístula 1 = Abscesso
Total		Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

Fonte: Harvey and Bradshaw (1980) (23).

Tabela 4. Interpretação do Índice de Harvey- Bradshaw (IHB)

Soma dos escores das variáveis de 1 a 5	Interpretação do IBH
0 a 4 pontos	Remissão Clínica
5 a 7 pontos	Doença levemente ativa
8 a 16 pontos	Doença moderadamente ativa
>/= 17 pontos	Doença gravemente ativa

Fonte: Harvey and Bradshaw (1980) (23).

Desta forma, o diagnóstico e monitoramento da DC se baseia no conjunto de informações obtidas pela anamnese e exame físico adequados, exames laboratoriais (biomarcadores séricos e fecais), exames radiológicos, endoscópicos e anatomopatológicos (17). Cabe ressaltar que cerca de metade dos pacientes podem desenvolver complicações intestinais, como estenoses e fístulas, ao longo de 10 anos do diagnóstico. O diagnóstico e tratamento precoce pode mudar a história natural da DC, prevenindo complicações irreversíveis relacionadas ao dano intestinal, já que uma proporção considerável de pacientes (40%) tem danos intestinais dentro 1 ano de diagnóstico que reflete em piores resultados, incluindo altas taxas de cirurgia e internação piora da qualidade de vida daqueles que sofrem com a doença (24).

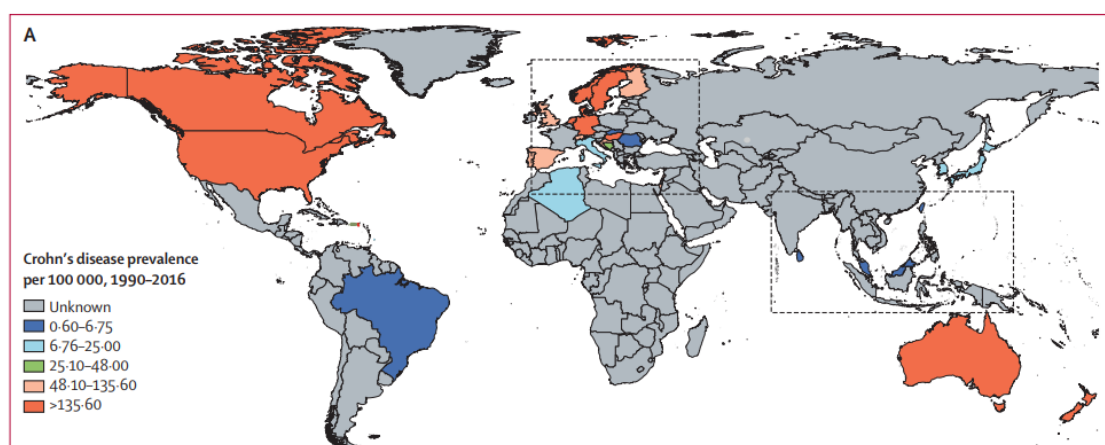
1.4 Epidemiologia

As Doenças Inflamatórias Intestinais (DII) tem maior distribuição em regiões que apresentam maior desenvolvimento econômico, sendo as maiores frequências relatadas na América do Norte (incidência 96-318/100 mil habitantes) e Oceania (incidência 12- 29/100 mil habitantes) (25). A prevalência da DII tem aumentado globalmente com variações por região geográfica (26,27). O número de indivíduos afetados pela DII em todo o mundo aumentou de 3,7 milhões em 1990 para 6,8 milhões em 2017 (26). Em nível regional, as taxas de prevalência de DII padronizadas por idade mais altas foram observadas na América do Norte (422 casos por

100.000 habitantes), enquanto as taxas de prevalência padronizadas por idade mais baixas foram observadas no Caribe (6,7 casos por 100.000 habitantes) (26).

A DC é classificada como doença rara⁵. Em uma grande revisão sistemática de estudos de base populacional sobre a incidência da DC e retocolite ulcerativa (RCU), elaborada por Ng e cols. (2017) (25) relatou as seguintes tendências temporais: no Brasil, a variação percentual anual (VPA) aumentou para a DC em 11,1% (IC 95% 4,8- 17,8) de 1988 a 2012 (25). A revisão de Ng e cols. (2017) (25) também encontrou taxas de incidência de DC variando entre diferentes regiões, por exemplo de 0,19/100 mil (no Piauí) a 3,50/100 mil (em São Paulo) e taxa de prevalência de 0,9/100 mil em São Paulo. Entretanto, sabe-se que a doença pode estar subnotificada por não constar na lista de doenças de notificação compulsória. Esse estudo também estimou uma prevalência de DC para o Brasil variando de 0,60 a 6,75 por 100 mil habitantes (25) (Figura 3).

Figura 3. Prevalência de DC para o Brasil



Fonte: Ng e cols. (2017) (25).

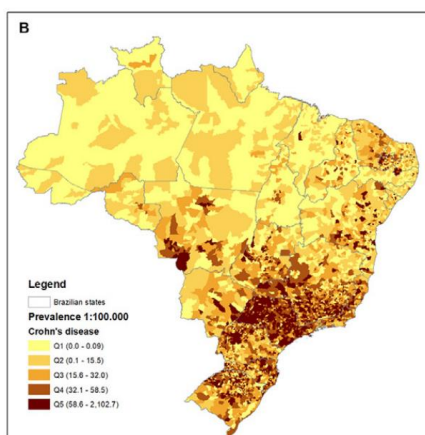
Já Moreira e cols. (2019) (28) desenvolveram um estudo epidemiológico utilizando dados públicos de saúde disponíveis pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil (DATASUS), com informações de 2008 a 2017, para todo o país. Ao se analisar cerca de 67 mil pacientes com DC, encontrou-se uma taxa de prevalência de 36/100 mil no Brasil.

Quaresma e cols. (2022) (29) também publicou um grande estudo populacional, utilizando o DATASUS que avaliou as tendências epidemiológicas para DII no Brasil. Este estudo mostrou um aumento da incidência e prevalência destas doenças afetando indivíduos jovens

⁵ Segundo a Portaria GM/MS nº 199 de 30/01/2014 que Instituiu as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no Sistema Único de Saúde – SUS (136) , classifica como doença rara aquela que afeta até 65 pessoas em cada grupo de 100.000 indivíduos, ou seja, 1,3 pessoas para cada 2.000 indivíduos.

em regiões mais urbanizadas. As taxas de prevalências medidas por Variação Percentual Média Anual (AAPC) na DC aumentaram de 12,6/100.000 em 2012 para 33,7/100.000 em 2020 (AAPC=12,1%; IC 95% 11,95, 12,22; $p<0,0001$ (Figura 4).

Figura 4. Variação Percentual Média Anual (AAPC) na DC no Brasil



Fonte: Quaresma e cols. (2022) (29)

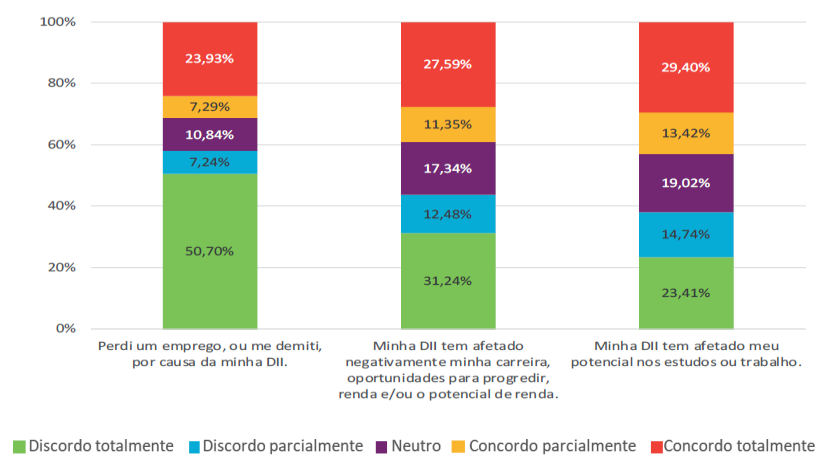
Com relação às frequências dos padrões de gravidade da doença, uma pesquisa conduzida no Espírito Santo com 549 pacientes com DC identificou que 43,3% utilizavam medicamentos biológicos, o que sugere a ocorrência de uma apresentação mais grave da doença (30). Já no relatório *EpiCast Report* de DC conduzido pela Global Data em 2017, a taxa de casos moderados a fulminantes variou de 45% no Reino Unido a 63% na Itália, sendo que nos EUA o valor encontrado foi de 40% (31).

1.5 Carga humanística e econômica da DC

A DC pode afetar pacientes em qualquer faixa etária, mas possui pico de incidência principal entre os 15 e 40 anos de idade, período considerado como idade produtiva. Ainda caracteriza-se por períodos de atividade e remissão, impactando a qualidade de vida dos pacientes, especialmente quando diagnosticados em idades mais jovens com apresentação da forma mais grave da doença, com sintomas como dor abdominal, sangramento retal, diarreia e fadiga (32,33). Pacientes que experimentaram crises de atividade intermitentes ou contínuas têm uma qualidade de vida mais baixa do que os pacientes que permanecem em remissão clínica por períodos prolongados (34).

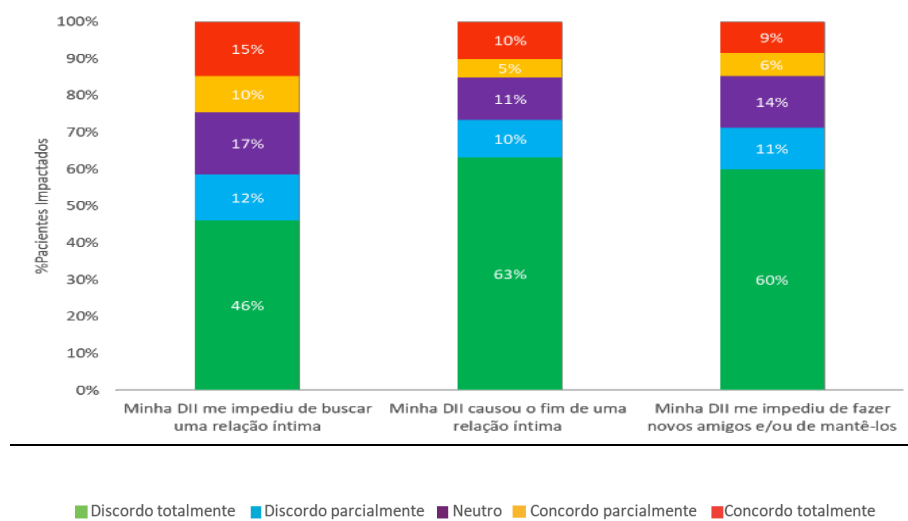
Uma pesquisa da Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn (ABCD) (35), realizada com mais de 4.000 pacientes, mostrou que, cerca de 80% dos pacientes tem sua vida impactada pela DII mesmo no período de remissão, e mais da metade dos pacientes relatam que a DII afetou seu emprego. As frequentes idas ao banheiro e cansaço afetam não somente as atividades laborais, mas também impactam na vida social e nos relacionamentos Figura 5 e Figura 6. Observou-se ainda, que quase 20% dos pacientes com DC apresentaram mais de 10 crises nos últimos 2 anos.

Figura 5. Impacto da DC nas atividades laborais



Fonte: Adaptado de Jornada do Paciente com DII – Pesquisa ABCD, 2017(35).

Figura 6. Impacto da DC na vida social e relacionamentos



Fonte: Adaptado de Jornada do Paciente com DII – Pesquisa ABCD, 2017 (35).

Fróes e cols. (2018) (36) identificaram que os pacientes que sofrem com DC chegam a necessitar de quase um ano de afastamento de suas atividades laborais. Os mesmos pesquisadores, observaram que os custos indiretos relacionados à licença de trabalho foram de US\$ 8.562.195,86 no período de 2010 a 2018 no Estado do Rio de Janeiro (prevalência semelhante a São Paulo), o que representa 0,8% do total de benefícios pagos no mesmo período (37).

Além do impacto na qualidade de vida e na produtividade laboral, a DC também é associada a um maior consumo de recursos em saúde. O estudo de dados do mundo real sobre DII moderada a grave no Brasil (RISE BR) avaliou 407 pacientes (destes 261 com DC) e evidenciou que, em relação às hospitalizações pela doença, 101 (38,3%) pacientes com DC tiveram um total de 168 hospitalizações (frequência mediana: 1,0; duração mediana: 6 dias), sendo que pacientes com DC moderada à grave em atividade no início do estudo tiveram mais hospitalizações (mediana: 2,0 vs 1,0 hospitalizações / paciente, $P = 0,031$) do que aqueles com doença leve ou sem atividade (38). Esses dados estão em linha com o que é observado em outros estudos de farmacoeconomia, em que se observa que os custos diretos são em média 2 vezes maior em pacientes com DC moderada a grave em comparação a doença leve ou remissão (39,40).

Ainda sobre o estudo RISE-BR, observou-se que mudanças no tratamento ocorreram em 16,4% das consultas, e pacientes com DC moderada a grave em atividade tiveram uma proporção maior de consultas médicas com mudanças de tratamento (18,3% vs 14,7%, $p = 0,005$) do que aqueles com doença leve. Além disso, um quarto dos pacientes com DC tiveram pelo menos uma cirurgia durante os últimos 3 anos (38). O maior número de internações e consultas médicas de pacientes com doença moderada a grave, pode refletir a dificuldade de manter ou alcançar a remissão (38). Cabe ressaltar que os pacientes que não atingem a remissão sustentada e são submetidos à cirurgia custam até 9 vezes mais comparados a pacientes com DC leve (39).

Desta forma, o objetivo atual do tratamento medicamentoso é reduzir o processo inflamatório intestinal e o paciente atingir a remissão sustentada, melhorando a qualidade de vida e atividade laboral com redução dos recursos de assistência médica, cirurgias e hospitalizações (41,42).

2. TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN MODERADA A GRAVE

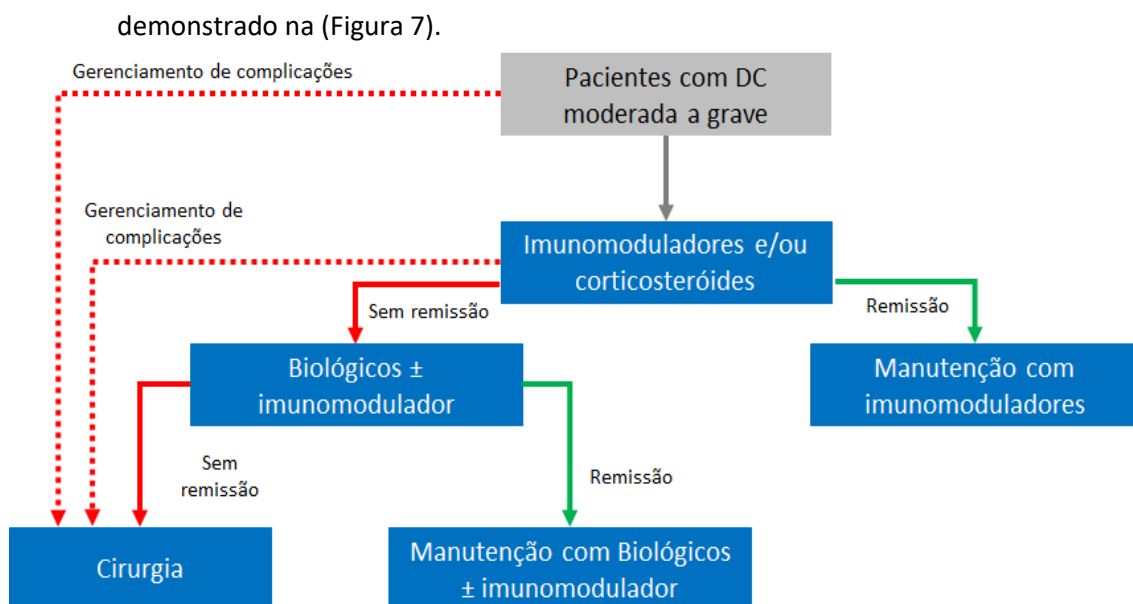
2.1 Protocolo clínico e Diretrizes Terapêuticas

A Portaria Conjunta Nº 14 de 28 de novembro de 2017, publicou a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn (PCDT) (43). O tratamento da doença depende de sua gravidade e do perfil de risco do paciente.

O PCDT disponibiliza as seguintes terapias para a doença moderada a grave:

- Corticoides: prednisona e metilprednisolona;
- Imunomoduladores: azatioprina e metotrexato;
- Imunobiológicos da classe dos Anti-TNF alfa: adalimumabe, certolizumabe pegol e infliximabe. O tratamento descrito no PCDT está resumido conforme esquema

Figura 7. Tratamento da DC no PCDT



Fonte: Elaborado a partir de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn Nº 316, Tratamento de indução de remissão da DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave, 2017 (43).

2.2 Diretrizes internacionais

2.2.1 American College of Gastroenterology (ACG)

Em 2018 o *American College of Gastroenterology* (ACG) atualizou a Diretriz de Manejo da DC em Adultos e recomendou e classificou como alto nível de evidência o medicamento ustekinumabe para pacientes com DC moderada a grave que falharam no tratamento anterior com corticóides, tiopurinas, metotrexato ou anti-TNF ou que não tiveram prévia exposição aos anti-TNF. Esta recomendação foi classificada, segundo o *Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations* (GRADE), como recomendação forte baseada em alta qualidade da evidência. A Diretriz também recomenda o uso de ustekinumabe para manutenção da remissão em pacientes que responderam a indução (44).

2.2.2 European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)

Em 2020 a ECCO publicou uma atualização da Diretriz de tratamento médico e terapêutico da DC e dentre as recomendações já contempladas no PCDT de tratamento da DC (43), a ECCO incluiu a recomendação de ustekinumabe para indução de remissão em pacientes com DC moderada a grave com resposta inadequada à terapia convencional e/ou terapia anti-TNF. A recomendação foi classificada segundo o GRADE como recomendação forte, baseada em alta qualidade da evidência. Igualmente, esta diretriz recomenda o uso de ustekinumabe para manter a remissão clínica em pacientes com DC que obtiveram remissão com ustekinumabe. Esta recomendação foi classificada, segundo o GRADE como recomendação forte baseada em alta qualidade da evidência (16).

Figura 8. GRADE realizado pela ECCO.

PICO question: Ustekinumab vs placebo P: Adult patients, Crohn's disease with moderate to severe activity, ileal and/or colonic, with inadequate response to conventional therapy I: Ustekinumab C: No treatment or placebo											
Nr of participants (studies) Follow-up	Quality assessment						Summary of Findings				
	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall quality of evidence	Study event rates		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							Risk with control group	Risk with intervention group		Risk with control group	Risk difference with intervention group
Clinical remission (critical outcome)											
N: 1947 (4 studies) 6 weeks	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	High	76/615 (12.4%)	283/1332 (21.2%)	RR, 1.76 (1.40–2.22)	124 per 1000	94 more per 1000 (from 49 more to 151 more)
Clinical response (critical outcome)											
N: 1947 (4 studies) 6 weeks	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	High	200/615 (32.5%)	670/1332 (50.3%)	RR, 1.56 (1.38–1.77)	325 per 1000	183 more per 1000 (from 123 more to 250 more)
Endoscopic improvement (important outcome)											
N: 252 (2 studies) 8 weeks	Not serious	N/A	Not serious	Serious ¹	N/A	Moderate	29/97 (29.9%)	74/155 (47.7%)	RR, 1.60 (1.13–2.26)	299 per 1000	178 more per 1000 (from 39 more to 376 more)
Adverse events, AEs (critical outcome)											
N: 2024 (4 studies) 8 weeks	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	High	407/637 (63.9%)	860/1387 (62.0%)	RR, 0.96 (0.90–1.03)	639 per 1000	23 fewer per 1000 (from 64 fewer to 22 more)
Serious adverse events, SAEs (critical outcome)											
N: 1997 (4 studies) 8 weeks	Not serious	Not serious	Not serious	Not serious	Undetected	High	41/637 (6.4%)	71/1360 (5.2%)	RR, 0.79 (0.54–1.15)	64 per 1000	14 fewer per 1000 (from 30 fewer to 10 more)

Fonte: ECCO, 2020 (16).

Importante ressaltar que o PCDT de tratamento da DC (43) referência a versão desatualizada da Diretriz da ECCO, ou seja, a versão publicada em 2017 que a época não recomendava o ustequinumabe para DC moderada a grave (45).

2.3 Diretriz Nacional

2.3.1 Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite – GEDIIB

A Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB) publicou em 2023 o “segundo Consenso Brasileiro de Manejo da Doença de Crohn em Adultos: um consenso da Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB)”(46) desenvolvido por atores que representam gastroenterologistas e cirurgiões colorretais brasileiros (GEDIIB, Grupo Brasileiro de Estudos de Doenças Inflamatórias Intestinais) com o objetivo de orientar os tratamentos médicos mais seguros e eficazes de adultos com DC. Esta atualização foi baseada em uma revisão sistemática das evidências mais recentes para apoiar as recomendações/declarações. Todas as recomendações e declarações incluídas foram endossadas em um painel Delphi modificado pelas partes interessadas e especialistas em DII com uma concordância de pelo menos 80% ou mais. Este consenso é direcionado aos clínicos gerais, gastroenterologistas e cirurgiões interessados no tratamento e manejo de adultos com DC e também apoia a tomada de decisões no sistema de saúde público e privado, relacionado a incorporações e reembolsos.

Para pacientes com DC moderada a grave, os medicamentos biológicos foram recomendados por melhorar a remissão clínica, promover a cicatrização de mucosas e reduzir as taxas de recaídas comparada com o tratamento convencional com medicamentos sintéticos. A concordância neste caso foi de 94,5%.

Pacientes com doença moderada a grave e apresentando fatores de risco relacionados à segurança (por exemplo, idade avançada, comorbidades relevantes e histórico de infecções graves) podem ser tratados preferencialmente com ustequinumabe ou vedolizumabe (concordância de 94,5%).

Ustequinumabe foi recomendado para indução de remissão em pacientes com DC moderada a grave e resposta inadequada à terapia convencional ou anti-TNF. A concordância foi de 100%.

Ustequinumabe foi considerado eficaz na manutenção da remissão da DC em pacientes com doença moderada a grave refratária à terapia convencional, incluindo pacientes que não

respondem à terapia anti-TNF. Se a eficácia terapêutica do ustequinumabe reduzir ou for considerada insuficiente, pode ser considerada a redução do intervalo de infusão. A concordância foi de 91,7%.

Ustequinumabe também foi recomendado em pacientes com a doença perianal fistulizante que falharam na terapia anti-TNF, apesar da evidência limitada. Concordância de 90,9%

2.4 Seleção da tecnologia comparadora

Os pacientes que não têm resposta aos anti-TNF não dispõem de outra terapia biológica com um mecanismo de ação diferente no contexto do Sistema Público de Saúde do Brasil (SUS). O PCDT para DC, atualizado em 2017 (43), recomenda que no tratamento da fase aguda, a terapia com medicamentos da classe dos anti-TNF deve ser suspensa se não houver resposta após 2 doses (redução de pelo menos 3 pontos no IHB). Em pacientes com fístulas, deve-se suspender o anti-TNF se não houver resposta após 3 doses. Em pacientes em uso de anti-TNF para manutenção, a terapia deve ser utilizada até a falha e seu uso reavaliado a cada 12 meses, porém **não há recomendações claras sobre como esses pacientes continuarão sendo tratados**. Assim, dentre os comparadores adequados para a avaliação do medicamento ustequinumabe neste PCDT, estão os medicamentos indicados no tratamento convencional, ou seja medicamentos sintéticos (sulfasalazina, mesalazina, corticosteroides, metotrexato e azatioprina) e placebo.

3. NECESSIDADES MÉDICAS NÃO ATENDIDAS

Apesar dos benefícios dos anti-TNF no tratamento da DC, cerca de 20 a 50% dos pacientes não respondem à indução ou perdem resposta após alguns meses ou poucos anos de tratamento (47–50). No caso de falha à indução do tratamento, segundo o PCDT atual, o uso de anti-TNF deve ser suspenso após duas ou três doses (43). Já para os pacientes em fase de manutenção, em uma meta-análise de 2017, observou-se que o risco anual de perda de resposta aos anti-TNFs (incluindo infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol) foi de 20,9% (2.306/11.294) por paciente-ano, com maior percentual médio de perda de resposta relatado para certolizumabe pegol (43,3%) em comparação a adalimumabe (35,4%) e infliximabe (37,8%) (51). Atualmente, no SUS, esses pacientes não possuem outra opção de terapia biológica.

Além disso, existem fatores que fazem com que alguns pacientes sequer possam receber o tratamento com anti-TNFs, visto que os anti-TNF estão associados a eventos adversos graves (EAG) e risco de complicações que podem ser proibitivos à continuação da terapia (52). Tais eventos incluem infecções oportunistas, principalmente a tuberculose (TB), doença endêmica no Brasil com taxas de incidência significativas (53) e cuja forma latente afeta cerca de 25% da população mundial (54). No PCDT da DC, inclusive, está prevista triagem de pacientes com infecção latente (Raio-X de tórax e teste tuberculínico), sendo que aqueles que testam positivo devem fazer tratamento profilático com antibióticos antes de iniciar a terapia com medicamentos anti-TNFs, pois o uso de medicamentos anti-TNF aumenta em 14 vezes o risco do paciente portador do bacilo da TB desenvolver a doença (43,55).

Ainda em relação aos eventos adversos e complicações do uso de anti-TNFs, destacam-se também reações psoriasiformes paradoxicais que são refratárias ao manejo convencional, histórico de malignidades, comorbidades cardiovasculares e doenças desmielinizantes (56). Diante de tais situações envolvendo EAG, a terapia com medicamentos anti-TNF deve ser descontinuada e a ausência de outra terapia biológica com mecanismo de ação distinto aumenta o risco de exacerbação da DC.

Sobre os pacientes não atendidos pelo PCDT de DC (43), destacam-se os que apresentam insuficiência cardíaca de grau III e IV, que são aqueles em que a doença cardíaca resulta em incapacidade de realizar qualquer atividade física sem desconforto e presença de sintomas de insuficiência cardíaca ou de síndrome anginosa mesmo em repouso (57–59). Estas condições se enquadram nos critérios de contraindicação ao uso de anti-TNF.

Em último caso, de acordo com o PCDT, quando a doença é considerada refratária ao tratamento farmacológico, o tratamento cirúrgico é necessário. Entretanto, a cirurgia não é definitiva no tratamento da doença e é bastante comum que os pacientes de DC precisem fazer mais de uma cirurgia ao longo da vida. Segundo revisão sistemática e meta-análise de 2014, 35% dos pacientes precisam fazer uma segunda cirurgia em 10 anos (60).

Embora 84% dos pacientes percebam melhoria na qualidade de vida após o procedimento cirúrgico (61), este pode acarretar complicações como infecções, abscessos, deiscências de anastomose, infertilidade, disfunção sexual, dentre outras (62). De acordo com estudo de mundo real do Canadá que avaliou 666 pacientes submetidos à cirurgia de colectomia, 1,5% veio à óbito em decorrência da cirurgia em si, enquanto 27% apresentou complicações que exigiram intervenção médica (63). Dentre as complicações, destaca-se a possibilidade de o paciente desenvolver sepse ou choque séptico que, segundo revisão sistemática com meta-

análise publicada em 2020, apresentam mortalidade em 30 dias de 24,4% e 34,7%, respectivamente (64).

Porém, para além das complicações que envolvem intervenção médica e que podem levar à morte, 81% dos pacientes submetidos à colectomia relatam ter problemas com depressão, produtividade no trabalho, restrições na dieta, imagem corporal e/ou função sexual (61). Sendo assim, é importante evitar recorrer à cirurgia como tratamento para a DC.

Em todos estes casos fica clara a necessidade de haver opções de tratamento com outros mecanismos de ação, pois os pacientes do SUS que não podem receber terapia anti-TNF ou que já falharam à terapia anti-TNF muito provavelmente recebem terapia convencional, a qual já falharam anteriormente e devem apresentar baixos níveis de resposta. Além disso, é importante ressaltar que a terapia convencional tem como objetivo principal o controle dos sintomas da DC e não impede o desenvolvimento da doença. Nesse cenário, Stelara® (ustequinumabe), medicamento que possui mecanismo de ação diferente dos anti-TNFs (sendo um anti-IL-12-23), com alto nível de eficácia, baixa imunogenicidade e bom perfil de segurança, além de possuir recomendações positivas em diversas agências de ATS internacionais, mostra-se como uma opção para tratamento da DC, reduzindo a necessidade dos pacientes de recorrer à cirurgia que pode apresentar diversas complicações.

Assim, considerando os dados de refratariedade da doença, diferentes necessidades individuais dos pacientes (gravidade da doença, manifestações extraintestinais, comorbidades e antecedentes patológicos, experiência prévia no tratamento e necessidade de otimização da adesão ao tratamento) e a comodidade posológica, a inclusão de ustequinumabe como mais uma opção terapêutica com distinto mecanismo de ação é importante para pacientes vivendo com DC moderada a grave.

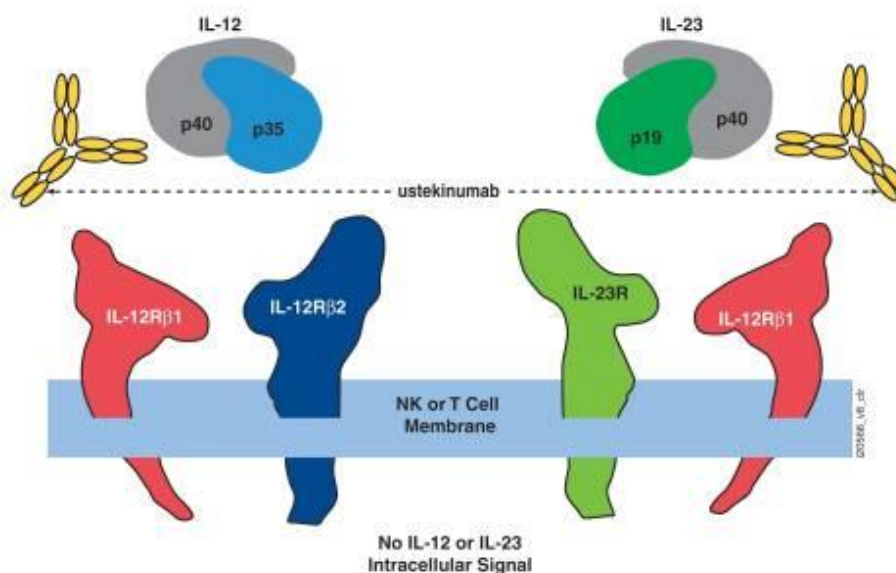
Adicionalmente, os pacientes com DC geralmente precisam se deslocar a locais especializados para a administração durante toda o tratamento do medicamento por via intravenosa, o que pode não ser desejável ou sequer possível para muitos pacientes, especialmente os que vivem em locais mais distantes ou que se deslocam diariamente para o trabalho. Para esses pacientes, a possibilidade do uso de ustequinumabe, um medicamento administrado por via subcutânea, seria valiosa, pois apenas a primeira dose de indução é feita por via intravenosa. Além disso, a atuação do ustequinumabe em diferentes vias pode também ser interessante para muitos pacientes por potenciais efeitos em outras manifestações da doença, como na pele e nas articulações (65).

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

4.1 Mecanismo de ação

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1kappa completamente humano descoberto por meio da geração de culturas de hibridoma de camundongos transgênicos (Tg) imunizados com imunoglobulina humana (hu-Ig), que se liga com especificidade à subunidade compartilhada proteica p40 das citocinas humanas IL-12 e IL-23. Ustequinumabe inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas impedindo que a p40 se ligue ao receptor proteico IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células do sistema imunológico. Ustequinumabe não se liga à IL-12 nem à IL-23 já ligadas aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1 (Figura 9). Assim, não é provável que ustequinumabe contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células expressando receptores de IL-12 e/ou IL-23. A IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas pelas células apresentadoras de antígeno ativadas, como macrófagos e células dendríticas. A IL-12 estimula as células “natural killer” (NK) ou matadoras naturais e conduz a diferenciação das células T CD4+ para o fenótipo de células auxiliares T1 (Th1) e estimula a produção de gamainterferona (IFNg). A IL-23 induz a via das células T17 auxiliares (Th 17) e promove a secreção de IL-17A, IL-21 e IL-22 (66,67).

Figura 9. Mecanismo de ação do ustequinumabe



Fonte: Benson e cols. (2011) (66).

Em pacientes com DC, IL-12 e IL-23 estão elevadas nos intestinos e gânglios linfáticos. Isto é acompanhado por aumentos séricos dos níveis de IFNg e IL-17A, sugerindo que a IL-12 e

IL-23 promovem a ativação do Th1 e Th17 na DC. Tanto a IL-12 quanto a IL-23 também podem estimular a produção de TNF-alfa por células T, resultando na inflamação intestinal crônica e lesão das células epiteliais. Associações significativas foram encontradas entre a DC e polimorfismos genéticos nos genes IL23R e IL12B, sugerindo um potencial papel causal para a IL-12/23 de sinalização na doença. Isto é suportado pelos dados pré-clínicos que demonstram que a sinalização IL-12/23 é necessária para a lesão intestinal nos modelos de rato para doença inflamatória intestinal. Através da ligação às subunidades p40 compartilhada da IL-12 e IL-23, uestequinumabe exerce seus efeitos clínicos tanto na psoríase, artrite psoriásica, DC e RCU pela interrupção das cascatas das citocinas associadas às células Th1 e Th17, que são fundamentais para a fisiopatologia destas doenças (67).

4.2 Desenvolvimento clínico

A segurança e a eficácia do uestequinumabe foi avaliada em três estudos multicêntricos, randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, em pacientes adultos com DC ativa de moderada a grave [CDAI pontuação de > 220 e < 450]. O programa de desenvolvimento clínico consistiu em dois estudos de indução intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 e UNITI-2) (68,69), seguido por um estudo de manutenção subcutâneo com retirada randomizada de 44 semanas (IM-UNITI) (70), representando 52 semanas de tratamento. A seguir, pacientes que completaram o estudo IM-UNITI ou que seguiram para o braço aberto ingressaram no estudo de extensão (*long-term extension* – LTE)(70).

Os estudos de indução incluíram 1.409 pacientes (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). O desfecho primário para os dois estudos foi a proporção de pacientes com resposta clínica (definida como a redução na pontuação CDAI $\geq$ 100 pontos) na Semana 6. Os dados de eficácia foram coletados e analisados até a Semana 8 para ambos os estudos. Doses concomitantes de medicamentos orais de corticosteroides, imunomoduladores, aminosalicilatos e antibióticos foram autorizados e 75% dos pacientes continuaram a receber pelo menos um desses medicamentos. Em ambos os estudos, pacientes foram randomizados para receber uma única administração intravenosa da dose recomendada de aproximadamente de 6 mg/kg, uma dose estabelecida de 130 mg de uestequinumabe ou de placebo na Semana 0 (zero)(68,69).

Foram incluídos 741 pacientes no UNITI-1, que falharam ou foram intolerantes ao tratamento prévio com anti-TNF. Neste estudo, 29,1% dos pacientes tiveram uma resposta inicial inadequada ao anti-TNF (não-respondedores primários), 69,4% responderam, mas

deixaram de responder (não-respondedores secundários) e 36,4% foram intolerantes aos tratamentos com anti-TNF. No estudo UNITI-2, foram incluídos 628 pacientes que falharam ou foram intolerantes a terapia convencional com medicamentos sintéticos (corticoides, imunossupressores e aminosalicilatos), sendo 68,6% virgem de terapia biológica ou naïves. Ao todo, 397 pacientes respondedores à dose de indução intravenosa de ustequinumabe (UNITI-1 e UNITI-2) ingressaram no estudo de manutenção IM-UNITI, sendo randomizados em 3 braços para receber o tratamento da fase de manutenção, os dois braços de medicamento ativo eram compostos pela dose subcutânea de 90mg de ustequinumabe a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas, e o terceiro braço pelo placebo a cada 12 semanas (70).

4.3 Aspectos regulatórios da tecnologia

O medicamento Stelara® (ustequinumabe) teve seu primeiro registro aprovado na Anvisa em 5 de outubro de 2009 para pacientes com psoríase em placa moderada a grave com resposta inadequada, intolerância ou contraindicação a outras terapias sistêmicas (71). Em 2016, teve a indicação para artrite psoriática ativa em pacientes adultos, quando a resposta ao tratamento com medicamentos antirreumáticos modificadores do curso da doença foi inadequada, isolado ou em combinação com metotrexato aprovada (72)

A indicação para tratamento da DC ativa moderada a grave em pacientes com resposta inadequada, perda de resposta, intolerantes ou com contraindicação à terapia convencional ou com anti-TNF foi aprovada em 04/09/2017 (73). Adicionalmente, foram aprovadas as indicações para retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em pacientes com resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou à terapia com medicamentos biológicos ou que tem contraindicação a tais terapias, em 29/10/2019 e psoríase em placa, moderada a grave, em crianças maiores de 6 anos e adolescentes, que estão inadequadamente controlados por, ou que são intolerantes a outras terapias sistêmicas ou fototerapia em 09/01/2020 (74,75).

4.4 Indicação de bula

O ustequinumabe, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com DC ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram

intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF ou que tem contraindicações para tais terapias (67).

4.5 Indicação proposta para incorporação

Tratamento com Stelara® (ustequinumabe) para pacientes adultos com DC ativa de moderada a grave, que apresentaram falha ou contraindicação a anti-TNFs.

4.6 Posologia

No regime de tratamento, a primeira dose de ustequinumabe, na fase de indução, é administrada por via intravenosa na apresentação de 130 mg/26ml de solução injetável, em embalagem com 1 frasco-ampola. A posologia do regime de dosagem intravenosa é de 6mg/kg. A primeira administração subcutânea de 90 mg de ustequinumabe, solução injetável de Stelara® 45 mg/0,5 mL em embalagem com 1 seringa preenchida, fase de manutenção, deve ocorrer na semana 8 após a dose intravenosa. Depois disso, recomenda-se a administração a cada 12 semanas. Os pacientes que não apresentarem resposta adequada nas 8 semanas após a primeira dose subcutânea, podem receber uma segunda dose subcutânea. Os pacientes que perderem a resposta na dosagem a cada 12 semanas podem se beneficiar de um aumento na frequência de dosagem a cada 8 semanas (67).

A apresentação SC deve ser utilizado sob supervisão e orientação médica, porém se o mesmo considerar apropriado poderá ser aplicado pelo paciente ou seu cuidador após treinamento adequado na técnica de administração (67).

5. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

5.1 Objetivo

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de Stelara® (ustequimumabe) no tratamento de pacientes com DC ativa moderada-grave, após falha ou contraindicados ao tratamento com terapias anti-TNF, em comparação com placebo ± tratamento convencional.

O presente documento foi desenvolvido de acordo com as Diretrizes Metodológicas para elaboração de PTC estabelecidas pelo Ministério da Saúde (76).

5.2 Questão da pesquisa

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS (Tabela 5).

Tabela 5. Questão de pesquisa estruturada no formato PICOS.

P – População	Pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave, após falha ou contraindicados ao tratamento com anti-TNF
I – Intervenção	Stelara® (ustequimumabe)
C – Comparação	Placebo ± Tratamento convencional (Azatioprina, mesalazina, sulfasalazina, metotrexato, prednisolona)
O – Desfechos	Eficácia, segurança e qualidade de vida (QVRS)
S - Desenho de Estudo	Ensaios clínicos randomizados (ECR), revisões sistemáticas (RS) com meta-análises e meta-análises em rede.

Pergunta de pesquisa: Stelara®(ustequimumabe) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave, após falha ou contraindicados ao tratamento com terapias anti-TNF, em comparação com placebo + tratamento convencional?

5.3 População

Pacientes com DC ativa moderada-grave, após falha ou contraindicados ao tratamento com terapias anti-TNF.

5.4 Intervenção

Stelara® (ustequimumabe).

5.5 Comparador

Esquemas com placebo + tratamento convencional.

De acordo com o PCDT (43), o paciente com DC que não apresentar resposta ao tratamento com anti-TNF após 2 ou 3 doses, devem ter o tratamento suspenso. Com isso, o uso do comparador placebo + tratamento convencional é o que mais reflete a realidade dos pacientes que falharam a terapia anti-TNF no tratamento de DC ativa moderada-grave.

5.6 Desfechos

Os desfechos primários considerados foram: atividade da doença, considerando remissão e resposta clínica.

Resposta clínica foi definida no protocolo do estudo clínico como uma redução da linha de base na pontuação CDAI de ≥ 100 pontos. Pacientes com uma pontuação inicial de CDAI de ≥ 220 a ≤ 248 pontos foram considerados em resposta clínica se uma pontuação de CDAI < 150 fosse alcançada.

Para os desfechos secundários foram considerados: cicatrização da mucosa e QVRS.

Como desfechos de segurança foram avaliados eventos adversos (EAs) de qualquer grau ou grave.

5.7 Tipos de estudo

Foram considerados revisões sistemáticas com meta-análises e ensaios clínicos randomizados de fase III.

5.8 Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos que atenderam às seguintes características:

- Ensaios clínicos de fase III, revisões sistemáticas com meta-análise ou meta-análise em rede;
- Envolvendo pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave, após falha ou contraindicados ao tratamento com anti-TNF, que não tiveram controle da doença com o tratamento convencional;

- Em comparação com esquemas terapêuticos contendo placebo + tratamento convencional (azatioprina, mesalazina, sulfasalazina, metotrexato, prednisolona);
- Avaliando os desfechos primários de eficácia, remissão clínica e resposta clínica. Para os desfechos secundários foram considerados: cicatrização da mucosa, necessidade de cirurgia, segurança e QVRS.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão:

- Resultados agrupados de ustekinumabe em diferentes indicações descritas em bula aprovada no Brasil;
- Resultados agrupados de diferentes classes de medicamentos com indicação para DC;
- Artigos de revisão narrativa da literatura;
- Estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos;
- Resumos de Congressos e conferências científicas;
- Estudos analíticos observacionais prospectivos e retrospectivos;
- Publicações de análises *post hoc*;
- Estudos em subgrupos específicos (ex.: população asiática);
- Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica;
- Estudos de mundo real;
- Revisão sistemática de estudos de mundo real;
- Revisão sistemática sem meta-análise.

5.9 Estratégia de busca

5.9.1 Bases de dados

As buscas eletrônicas das evidências clínicas foram realizadas até 02 de maio de 2023 nas bases de dados: MEDLINE via Pubmed, EMBASE via Ovid, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS).

Tabela 6. Bases de dados para a busca de evidências clínicas.

Bases de Dados	Endereço	Acesso
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
Cochrane Library	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
LILACS	http://lilacs.bvsalud.org	LIVRE

Adicionalmente, foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde de renome e instituições com atividades correlatas e suas bases de dados. As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas.

5.9.2 Vocabulário controlado

Na construção das estratégias de buscas, foram utilizados descritores padronizados para cada base dados, ou seja, palavras-chaves como os termos “MeSH” no Pubmed e Cochrane Library, “Emtree” para a Embase e “DECS” para o Lillacs. Também foram utilizados filtros pre-definidos de ECR da Cochrane, e de revisão sistemática da literatura e meta-análise do Pubmed. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas são apresentadas na Anexo 1

Tabela 35 do Anexo 1.

5.9.3 Seleção de estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Mendeley Desktop®, onde duplicatas foram identificadas e removidas. Após exportação de um arquivo único os registros foram importados para o Rayyan (77).

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão, independentemente. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

5.9.4 Triagem das referências

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas: 1) Triagem das referências por meio da leitura dos títulos e resumos, levando em conta os critérios de elegibilidade. 2) Leitura das publicações na íntegra, onde as referências consideradas potencialmente elegíveis na primeira etapa têm seus textos completos acessados e avaliados para confirmação de elegibilidade.

5.9.5 Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos e da qualidade da evidência

Conforme recomendado nas Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnicos-Científicos (76) foi realizada a avaliação do risco de viés por meio da ferramenta proposta pela Cochrane para estudos clínicos randomizados versão 2 – *Risk of Bias* (RoB 2) (78). A avaliação da qualidade da evidência foi feita por meio da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) com o objetivo de verificar o grau de confiança na estimativa dos efeitos.

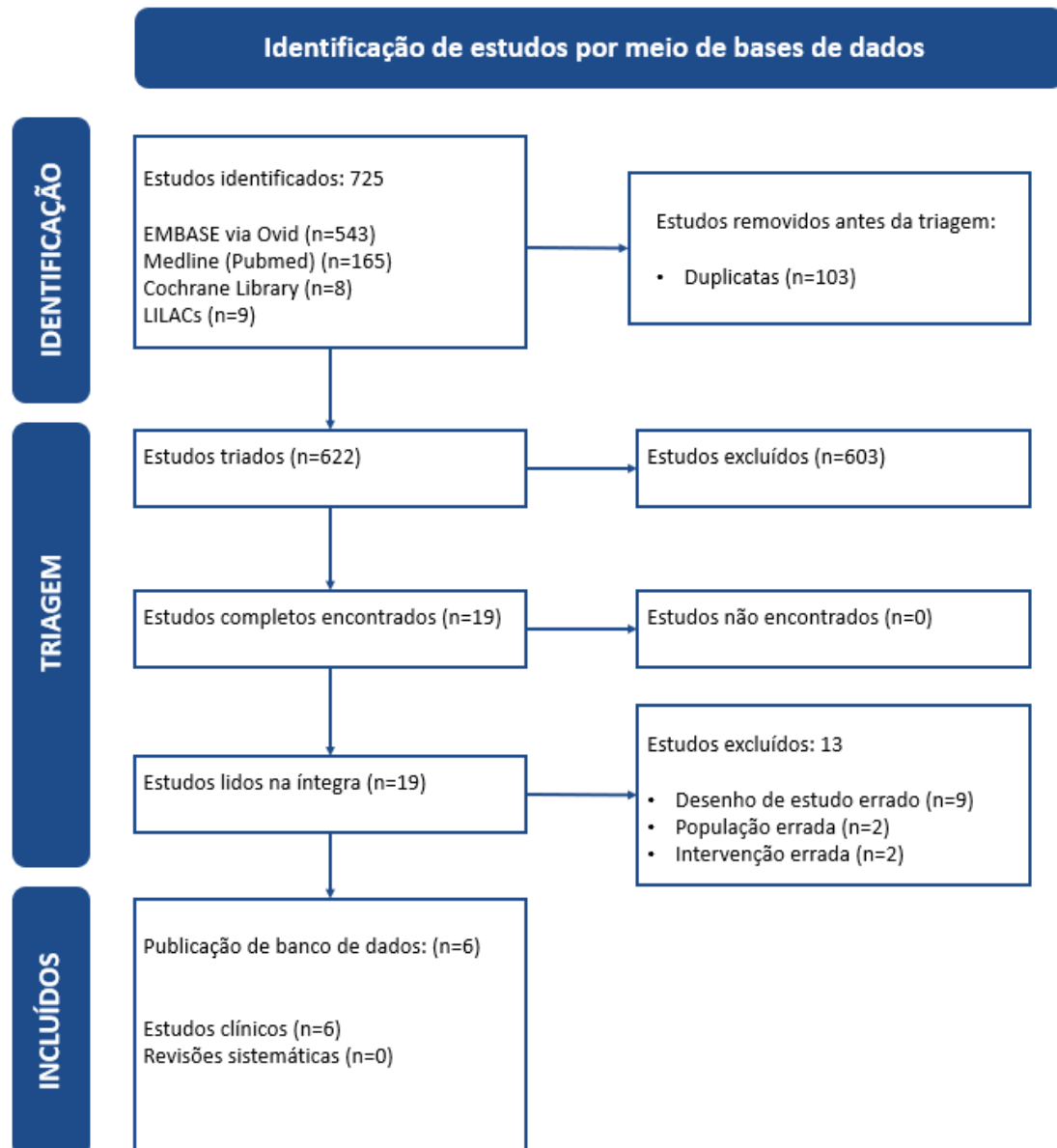
5.9.6 Análise dos dados

Foi realizada uma análise descritiva dos resultados dos estudos incluídos (síntese narrativa).

5.10 Resultados

Após a realização da busca nas bases de dados, 725 títulos foram localizados. Com a remoção de duplicatas, foram obtidos 622 títulos (Figura 10). Durante a leitura completa dos artigos selecionados, todos os estudos que não se enquadraram nos critérios de elegibilidade foram excluídos; a lista e os motivos da exclusão foram apresentados na Tabela 36 no Anexo 2. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram incluídas 6 publicações (79–84) referentes ao estudo pivotal UNITI (79).

Figura 10. Fluxo de Identificação e Seleção de Estudos



Elaboração própria, fluxo adaptado de Page e cols. (2021) (85).

5.10.1 Caracterização do estudo selecionado

Tabela 7. Publicações selecionadas para análise qualitativa.

ID do estudo	Delineamento	População	Comparação	Resultados
Feagan e cols. (2016) (79)	ECR de fase III, duplo cego, multicêntrico	Pacientes que falharam a uma ou mais terapias anti-TNF ou com EAs inaceitáveis (UNITI-1)	Ustequinumabe <i>versus</i> Placebo	Resposta clínica, semana 6, n(%) Placebo: 53 (21,5%) Ustequinumabe 130 mg: 84 (34,3%) Ustequinumabe 6mg/kg: 84 (33,7%) Remissão clínica, semana 6, n(%) Placebo: 22 (8,9%) Ustequinumabe 130 mg: 40 (16,3%) Ustequinumabe 6mg/kg: 46 (18,5%)
		Pacientes que falharam a terapia convencional ou com EAs inaceitáveis (UNITI-2)	Ustequinumabe <i>versus</i> Placebo	Resposta clínica, semana 6, n(%) Placebo: 60 (28,7%) Ustequinumabe 130 mg: 108 (51,7%) Ustequinumabe 6mg/kg: 116 (55,5%) Remissão clínica, semana 6, n(%) Placebo: 37 (17,7%) Ustequinumabe 130 mg: 60 (28,7%) Ustequinumabe 6mg/kg: 73 (34,9%)
				Resposta clínica, semana 8, n(%) Placebo: 50 (20,2%) Ustequinumabe 130 mg: 82 (33,5%) Ustequinumabe 6mg/kg: 94 (37,8%) Remissão clínica, semana 8, n(%) Placebo: 18 (7,3%) Ustequinumabe 130 mg: 39 (15,9%) Ustequinumabe 6mg/kg: 52 (20,9%) EAs graves, n(%) Placebo: 15 (6,1%) Ustequinumabe 130 mg: 12 (4,9%) Ustequinumabe 6mg/kg: 18 (7,2%)
				Resposta clínica, semana 8, n(%) Placebo: 67 (32,1%) Ustequinumabe 130 mg: 99 (47,4%) Ustequinumabe 6mg/kg: 121 (57,9%) Remissão clínica, semana 8, n(%) Placebo: 41 (19,6%) Ustequinumabe 130 mg: 64 (30,6%) Ustequinumabe 6mg/kg: 84 (40,2%) EAs graves, n(%)

					Placebo: 12 (5,8%) Ustequinumabe 130 mg: 10 (4,7%) Ustequinumabe 6mg/kg: 6 (2,9%)
		Pacientes que concluíram o estudo UNITI-1 ou UNITI-2 (IM-UNITI)	Ustequinumabe versus Placebo	Remissão clínica, semana 44, n(%) Placebo: 47 (35,9%) Ustequinumabe 90 mg/q8s: 68 (53,1%) Ustequinumabe 90 mg/q12s: 63 (48,8%) Resposta clínica, semana 44, n(%) Placebo: 58 (44,3%) Ustequinumabe 90 mg/q8s: 76 (59,4%) Ustequinumabe 90 mg/q12s: 75 (58,1%) Eas graves, n(%) Placebo: 20 (15,0%) Ustequinumabe 90 mg/q8s: 13 (9,9%) Ustequinumabe 90 mg/q12s: 16 (12,1%)	
Sandborn e cols. 2018 <i>(acompanhamento 2 anos)</i> (80)	Análise exploratória com <i>follow-up</i> de 96 semanas do estudo IM-UNITI	<i>Idem</i> ao estudo IM-UNITI (79)	<i>Idem</i> ao estudo IM-UNITI (79)	Remissão clínica, semana 96 Placebo: 47 (35,9%) Ustequinumabe 90 mg/q8s: 68 (53,1%) Ustequinumabe 90 mg/q12s: 63 (48,8%) Resposta clínica, semana 96 Placebo: 102 (67,6%) Ustequinumabe 90 mg/q8s: 285 (80,5%) Ustequinumabe 90 mg/q12s: 177 (83,3%) Eas graves Placebo: 18,82 Ustequinumabe: 19,24	

Hanauer e cols. 2019 (acompanhamento 3 anos) (81)	Análise exploratória com <i>follow-up</i> de 156 semanas do estudo IM-UNITI	<i>Idem</i> ao estudo IM-UNITI (79)	<i>Idem</i> ao estudo IM-UNITI (79)	Remissão clínica, semana 152 Ustequinumabe 90 mg/q8s: 43,0% Ustequinumabe 90 mg/q12s: 38,0% Resposta clínica, semana 152 Ustequinumabe 90 mg/q8s: 285 (80,5%) Ustequinumabe 90 mg/q12s: 177 (83,3%) EAs graves, semana 156 Ustequinumabe: 23,11	
Sandborn e cols. 2022 (acompanhamento 5 anos) (82)	Análise exploratória com <i>follow-up</i> de 252 semanas do estudo IM-UNITI	<i>Idem</i> ao estudo IM-UNITI (79)	<i>Idem</i> ao estudo IM-UNITI (79)	Remissão clínica, semana 252, (%) Ustequinumabe 90 mg/q8s: 43,7% Ustequinumabe 90 mg/q12s: 45,2% Resposta clínica, semana 252 Ustequinumabe 90 mg/q8s: 46,5% Ustequinumabe 90 mg/q12s: 53,6% EAs graves, semana 156 Ustequinumabe 90 mg/q8s: 17,0 Ustequinumabe 90 mg/q12s: 18,2 Placebo: 19,3	
Sands e cols. 2018 (QVRS) (83)	Análise exploratória com <i>follow-up</i> de 40,0 meses do estudo	<i>Idem</i> ao estudo IM-UNITI (79)	<i>Idem</i> ao estudo IM-UNITI (79)	IBDQ UNITI-1 Placebo: 36,5% Ustequinumabe 6mg/kg: 54,8% UNITI-2 Placebo: 31,2% Ustequinumabe 6mg/kg: 49,2% IM-UNITI Placebo: 50,4% Ustequinumabe 90 mg SC a q8s: 67,9% Ustequinumabe 90 mg SC a q12s: 61,3%	SF-36 UNITI-1 Placebo: 11,9% Ustequinumabe 6mg/kg: 22,1% UNITI-2 Placebo: 14,7% Ustequinumabe 6mg/kg: 35,3% IM-UNITI Placebo: 28,9% Ustequinumabe 90 mg SC a q8s: 47,9% Ustequinumabe 90 mg SC a q12s: 46,7%

Rutgeerts e cols. 2018 (84)		<i>Idem</i> aos estudos UNITI (79)	<i>Idem</i> aos estudos UNITI (79)	Alteração no escore SES-CD, semana 8 de indução Placebo: -0,7 (p=0,012) Ustequinumabe: -2,8 Taxa de resposta endoscópica, semana 44 de manutenção Placebo: -0,7 Ustequinumabe: -2,8 Cicatrização da mucosa (proporção de pacientes) Placebo: 4,2% (p=0,204 e p=1,00) Ustequinumabe 90 mg SC a q8s: 17,2% Ustequinumabe 90 mg SC a q12s: 5,9%
Anti-TNF, terapia antagonistas de Fator de Necrose Tumoral; q8s, a cada 8 semanas; q12s, a cada 12 semanas; EA, evento adverso; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; ECR, estudo clínico randomizado; SES-CD, pontuação de atividade endoscópica simplificada para doença de Crohn; IBDQ: <i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i> .				

5.10.2 Descrição das publicações incluídas

Feagan e cols. (2016) – estudo pivotal (UNITI-1 e UNITI-2) (79)

Estudo clínico randomizado de fase III, duplo cego, multicêntrico, controlado por placebo, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança uestequinumabe como uma terapia de indução intravenosa em duas populações com doença de Crohn ativa moderada a grave. Ustequinumabe também foi avaliado como terapia de manutenção na forma subcutânea.

Métodos

A publicação consiste em dois estudos clínicos de 8 semanas (UNITI-1 e UNITI-2) e um estudo clínico de manutenção de 44 semanas (IM-UNITI), representando o total de 52 semanas de terapia.

Foram envolvidos pacientes com 18 anos de idade ou mais com doença de Crohn ativa por pelo menos 3 meses e tiveram uma pontuação no Índice de Atividade da Doença de Crohn⁶ (CDAI) de 220 a 450 em uma faixa possível de 0 a 600 (com pontuações mais altas indicando mais grave doença) foram inscritos nos estudos de indução.

No estudo UNITI-1, os pacientes deveriam ter recebido um ou mais antagonistas de fator de necrose tumoral (anti-TNF) em doses aprovadas e preencher os critérios de não resposta primária (ausência de resposta) ou não resposta secundária (uma resposta que não foi mantida) ou ter tido EAs inaceitáveis.

No estudo UNITI-2, os pacientes deveriam apresentar falha a terapia convencional ou efeitos colaterais inaceitáveis quando tratados com os seguintes imunossupressores: azatioprina, mercaptopurina ou metotrexato ou glicocorticóides. Os pacientes do UNITI-2 poderiam ter recebido anteriormente um ou mais terapias anti-TNF, desde que não apresentassem EAs inaceitáveis e não atendessem aos critérios de não resposta primária ou secundária ao tratamento.

Os pacientes foram autorizados a receber doses estáveis de imunossupressores, mesalamina, antibióticos ou glicocorticóides orais (≤ 40 mg de prednisona por dia ou ≤ 9 mg de budesonida por dia) ou uma combinação deles durante o período do estudo. Porém não deveriam ter histórico de tratamento com interleucina-12 ou antagonistas da interleucina-23.

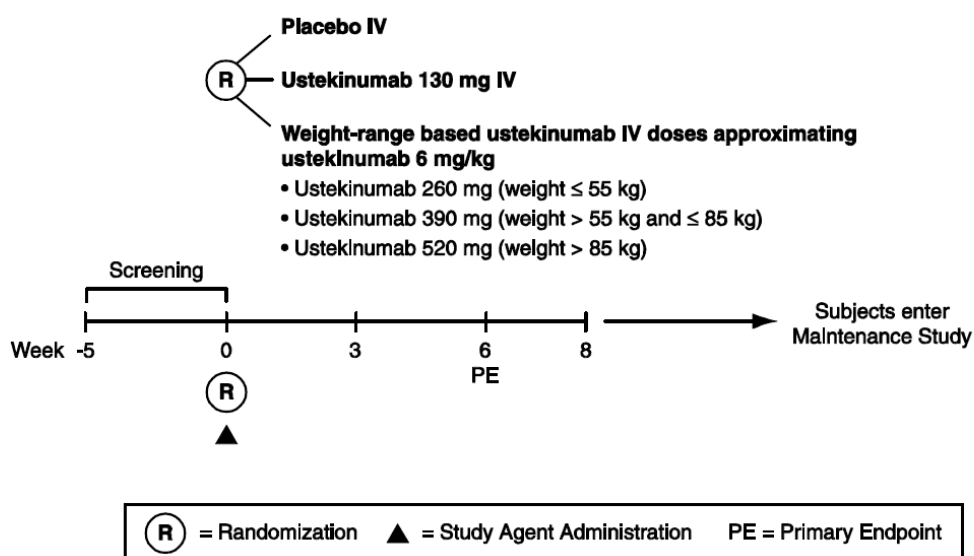
Na semana 0, os pacientes em ambos os estudos de indução (UNIT-1 e UNIT-2) foram designados aleatoriamente, em uma proporção de 1:1:1, para receber uma única infusão intravenosa de 130 mg de uestequinumabe, uma dose baseada na faixa de peso que se

⁶ Uma medida de parâmetros clínicos, bioquímicos e físicos da atividade da doença.

aproximava de 6 mg/kg de ustequinumabe ou placebo. (A administração de 6 mg/kg significou que os pacientes com peso ≤ 55 kg receberam 260 mg, os com peso > 55 kg e ≤ 85 kg receberam 390 mg e os com peso > 85 kg receberam 520 mg.)

Em ambos os estudos de indução, o desfecho primário foi a resposta clínica na semana 6, que foi definida como uma diminuição da linha de base no *score* CDAI ≥ 100 pontos ou um *score* CDAI <150 . Os desfechos secundários principais foram remissão clínica em semana 8 (pontuação CDAI <150), resposta clínica na semana 8 e uma diminuição desde a linha de base na pontuação CDAI de pelo menos 70 pontos nas semanas 3 e 6.

Figura 11. Esquema de indução para os estudos UNITI-I & II



Fonte: Feagan e cols. (2016) (79).

Resultados

No estudo UNITI-1, 741 pacientes com a doença de Crohn foram randomizados (1:1:1) para receber placebo (n=247), ustequinumabe 130 mg (n=245) ou ustequinumabe 6mg/kg (n=249). No estudo UNITI-2, 628 pacientes foram randomizados (1:1:1) para receber placebo (n=210), ustequinumabe 130 mg (n=209) ou ustequinumabe 6mg/kg (n=209). As características dos pacientes foram semelhantes entre os estudos de indução.

Concomitante ao tratamento com ustequinumabe ou placebo, os pacientes utilizavam outros medicamentos relacionados à doença de Crohn como corticoides, azatioprina, mercaptopurina, metotrexato ou aminossalicilatos.

Tabela 8. Características da população do estudo.

Características	UNITI-1			UNITI-2		
	Placebo	Ustequinumabe		Placebo	Ustequinumabe	
	(n=247)	130mg (n=245)	6 mg/Kg (n=249)	(n=2010)	130mg (n=209)	6 mg/Kg (n=209)
Medicamentos para a doença de Crohn tomados na linha de base – n° (%)						
Um ou mais medicamentos	185 (74,9)	178 (72,7)	174 (69,9)	158 (75,2)	161 (77,0)	170 (81,3)
Imunossupressor ¶	81 (32,8)	74 (30,2)	78 (31,3)	73 (34,8)	74 (35,4)	72 (34,4)
Aminossalicilato	54 (21,9)	50 (20,4)	50 (20,1)	89 (42,4)	89 (42,6)	93 (44,5)
Glicocorticoide ‡	11 (44,9)	121 (49,4)	108 (43,4)	75 (35,7)	80 (38,3)	92 (44,0)

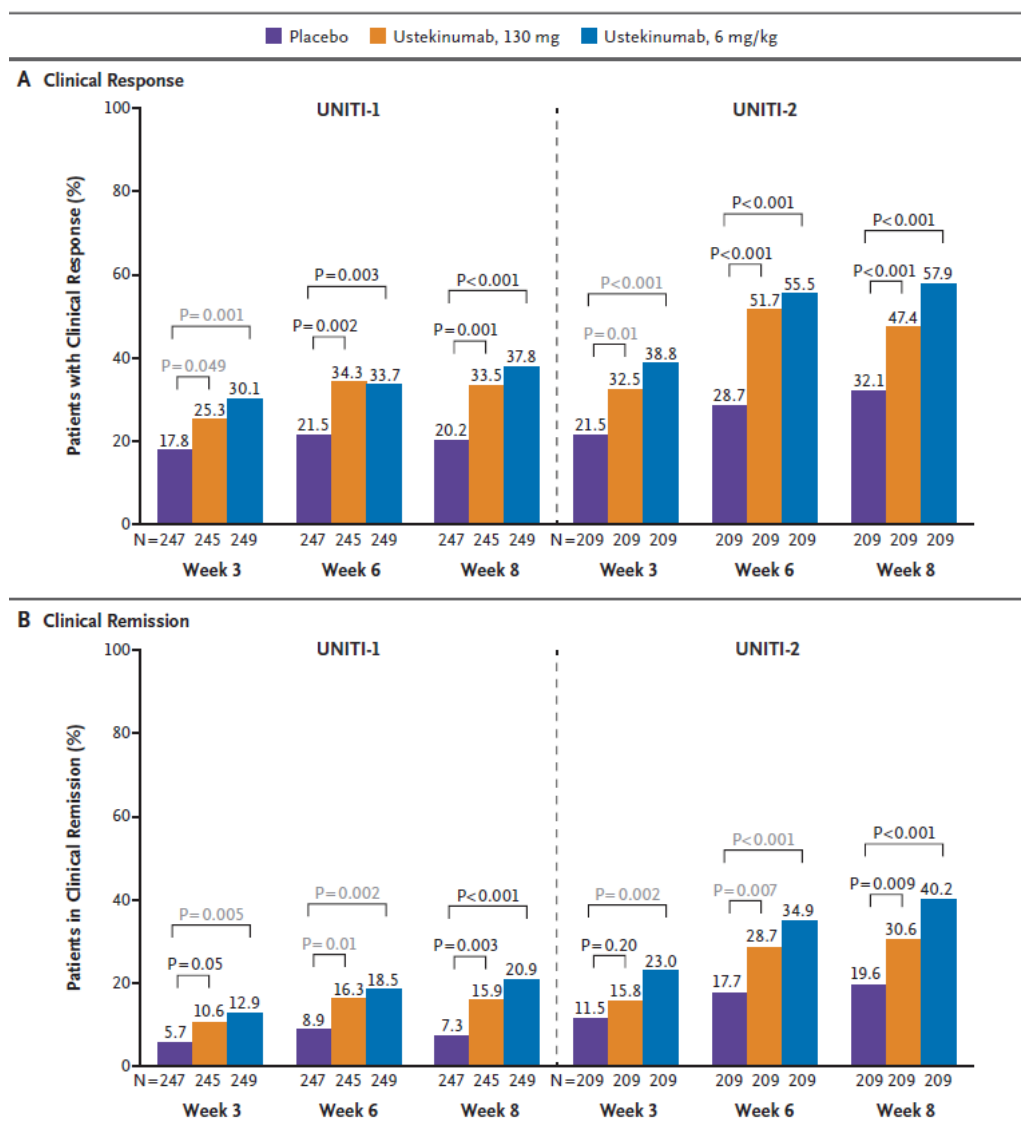
¶ Os imunossupressores incluíam azatioprina, mercaptopurina e metotrexato.

‡ Os glicocorticoides incluíam budesonida.

Adaptado: Feagan e cols. (2016) (79).

A proporção de indivíduos com uma resposta CDAI ≥ 100 pontos na semana 6 foi significativamente maior nos grupos de ustequinumabe, assim como a remissão clínica apresentou resultados favoráveis para ustequinumabe para os estudos UNITI-1 e UNITI-2, conforme demonstrado na Figura 12 e resumidos na Tabela 9.

Figura 12. (A) Taxas de resposta clínica (diminuição da linha de base na pontuação CDAI de ≥ 100 pontos ou uma pontuação do CDAI < 150) e (B) taxa de remissão clínica (CDAI < 150) nas semanas 3, 6 e 8 dos estudos de indução nos grupos que receberam ustequinumabe na dose de 130 mg ou 6mg/kg e nos grupos de placebo.



Fonte: Feagan e cols. (2016) (79).

Tabela 9. Desfechos primários e secundários dos estudos de indução (UNITI-1 e UNITI-2).

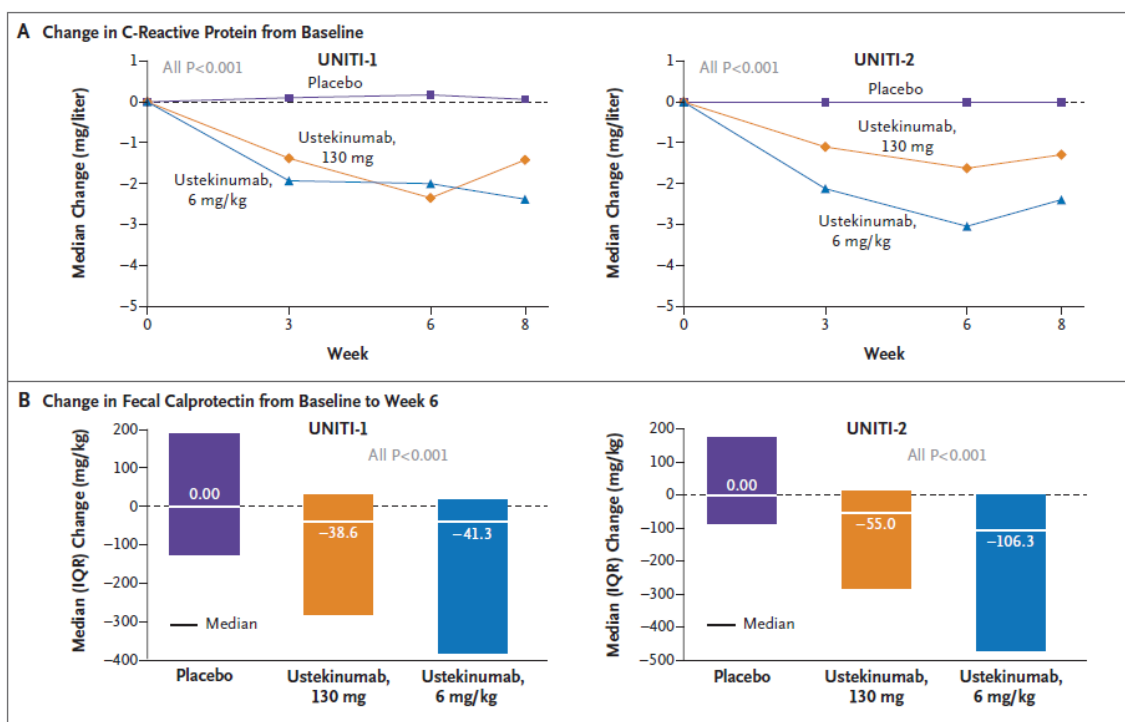
	UNITI-1			UNITI-2		
	Placebo (n=247)	Ustequinumabe 130 mg (n=245)	Ustequinumabe 6 mg/kg (n=249)	Placebo (n=209)	Ustequinumabe 130 mg (n=209)	Ustequinumabe 6 mg/kg (n=209)
Resposta clínica na semana 6, n (%)	53 (21,5%)	84 (34,3%)	84 (33,7%)	60 (28,7%)	108 (51,7%)	116 (55,5%)
Diferença versus placebo, p-valor		12,8%, p=0,002	12,2%, p=0,003		23%, p<0,001	26,8%, p<0,001

Remissão clínica na semana 6, n (%)	22 (8,9%)	40 (16,3%)	46 (18,5%)	37 (17,7%)	60 (28,7%)	73 (34,9%)
Diferença versus placebo, p-valor		7,4%, p=0,01	9,6%, p=0,002		11%, p=0,007	17,2%, p<0,001
Resposta clínica na semana 8, n (%)	50 (20,2%)	82 (33,5%)	94 (37,8%)	67 (32,1%)	99 (47,4%)	121 (57,9%)
Diferença versus placebo, p-valor		13,3%, p=0,001	17,5%, p<0,001		15,3%, p<0,001	25,8%, p<0,001
Remissão clínica na semana 8, n (%)	18 (7,3%)	39 (15,9%)	52 (20,9%)	41 (19,6%)	64 (30,6%)	84 (40,2%)
Diferença versus placebo, p-valor		8,6%, p=0,003	13,6%, p<0,001		11%, p=0,009	20,6%, p<0,001

Fonte: Feagan e cols. (2016) (79).

Nos estudos de indução, ambas as doses de ustequinumabe foram associadas a maiores reduções e normalização dos níveis séricos de PCR do que o placebo. As diferenças entre ustequinumabe e placebo foram nominalmente significativas e foram observadas já na semana 3 e persistiram até a semana 8. Efeitos semelhantes foram observados para os níveis fecais de calprotectina na semana 6 (Figura 13).

Figura 13. Alteração da linha de base nos níveis de proteína C-reativa e calprotectina fecal durante a indução.



Fonte: Feagan e cols. (2016) (79).

Os pacientes atenderam todos os critérios para os principais desfechos secundários de eficácia (ou seja, remissão na semana 8, resposta na semana 8 e diminuição da linha de base no escore CDAI de ≤ 70 pontos nas semanas 3 e 6) foram significativamente maiores nos dois grupos de ustekinumabe do que no grupo de placebo.

No estudo UNITI-1, as taxas de EA nos grupos que receberam 130 mg de ustekinumabe, 6 mg/kg de ustekinumabe e placebo foram de 64,6%, 65,9% e 64,9%, respectivamente. As porcentagens de pacientes nesses grupos com EA grave foram de 4,9%, 7,2% e 6,1%, respectivamente. No estudo UNITI-2, as taxas correspondentes de EA foram 50,0%, 55,6% e 54,3%, e as taxas correspondentes de EA graves foram 4,7%, 2,9% e 5,8%. As taxas de EA ocorridos dentro de uma hora após uma infusão de ustekinumabe foram semelhantes entre os grupos que receberam ambas as doses em UNITI-1 e UNITI-2 (Tabela 10).

Tabela 10. Eventos adversos até a semana 8 em UNITI-1 e UNITI-2

Evento	UNITI-1			UNITI-2		
	Placebo	Ustekinumabe		Placebo	Ustekinumabe	
N, %	(n=245)	130mg (n=246)	6 mg/kg (n=249)	(n=208)	130mg (n=212)	6 mg/kg (n=207)
Qualquer EAs	159 (64,9)	159 (64,6)	164 (65,9)	113 (54,3)	106 (50,0)	115 (55,6)

Eventos adversos comuns*						
Artralgia	18 (7,3)	26 (10,6)	15 (6,0)	4 (1,9)	8 (3,8)	9 (4,3)
Dor de cabeça	22 (9,0)	20 (8,1)	20 (8,0)	14 (6,7)	20 (9,4)	10 (4,8)
Náusea	18 (7,3)	20 (8,1)	13 (5,2)	5 (2,4)	7 (3,3)	11 (5,3)
Febre	15 (6,1)	14 (5,7)	15 (6,0)	10 (4,8)	6 (2,8)	11 (5,3)
Nasofaringite	13 (5,3)	12 (4,9)	11 (4,4)	10 (4,8)	10 (4,7)	14 (6,8)
Dor abdominal	13 (5,3)	9 (3,7)	13 (5,2)	7 (3,4)	5 (2,4)	10 (4,8)
Evento doença de Crohn	24 (9,8)	13 (5,3)	6 (2,4)	10 (4,8)	8 (3,8)	7 (3,4)
Fadiga	13 (5,3)	6 (2,4)	9 (3,6)	4 (1,9)	3 (1,4)	4 (1,9)
Infecção †						
Qualquer	58 (23,7)	57 (23,2)	64 (25,7)	48 (23,1)	31 (14,6)	45 (21,7)
Séria	3 (1,2)	3 (1,2)	7 (2,8)	3 (1,4)	3 (1,4)	1 (0,5)
EAs graves	15 (6,1)	12 (4,9)	18 (7,2)	12 (5,8)	10 (4,7)	6 (2,9)
Eventos adversos associados à infusão ou reações no local da injeção ‡						
infusão	5 (2,0)	11 (4,5)	9 (3,6)	6 (2,9)	5 (2,4)	3 (1,4)

* Os eventos adversos listados foram relatados por pelo menos 5% dos pacientes em qualquer grupo.

† As infecções foram avaliadas pelo investigador.

‡ Os eventos adversos associados às infusões em UNITI-1 e UNITI-2 referem-se a eventos que ocorreram dentro de uma hora após a infusão.

Fonte: Feagan e cols. (2016) (79).

Em conclusão, o ustekinumabe intravenoso induz resposta e remissão em pacientes com doença de Crohn moderada a gravemente ativa, refratária a terapia anti-TNF ou terapia convencional. Além de apresentar uma taxa de resposta significativamente maior do que aqueles que receberam placebo.

Feagan e cols. (2016) – estudo pivotal (IM-UNITI) (79)

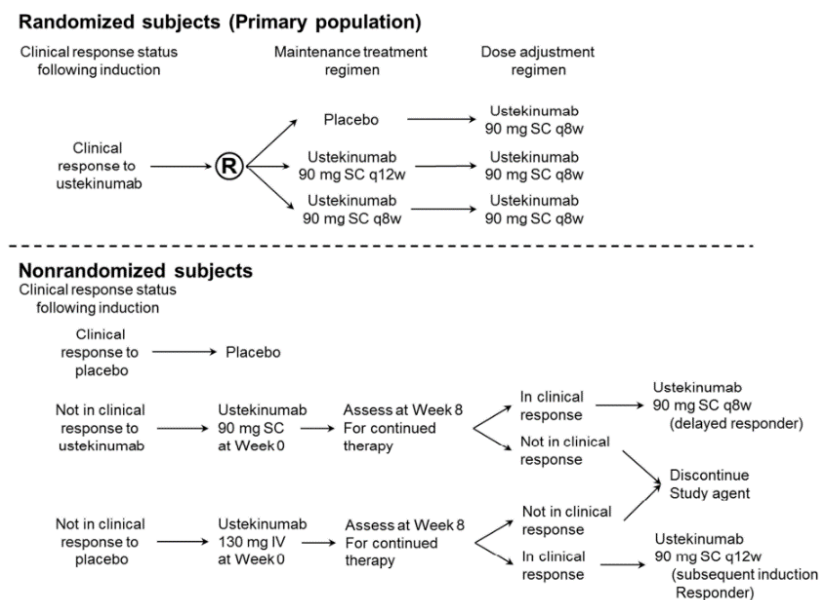
O estudo IM-UNITI foi desenhado para avaliar a eficácia e segurança de dois regimes de manutenção subcutânea (SC) de ustekinumabe (90 mg a cada oito semanas (q8s) ou a cada 12 semanas (q12s) em pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave que haviam sido induzidas na resposta clínica com ustekinumabe nos estudos de indução, UNITI-1 e UNITI-2. Assim como os estudos de indução, o estudo clínico IM-UNITI é um estudo de fase III, duplo cego, multicêntrico, controlado por placebo.

Métodos

A porção de manutenção do estudo foi até a semana 44 e a extensão subsequente do estudo continuou até a semana 272. Os pacientes que concluíram o estudo UNITI-1 ou UNITI-2 puderam se inscrever no estudo de manutenção IM-UNITI. A população primária (randomizada) no IM-UNITI consistiu em pacientes que tiveram uma resposta clínica à terapia de indução com ustekinumabe. Para manter o cegamento do estudo, todos os pacientes receberam ustekinumabe ou placebo a cada 4 semanas da semana 8 até a semana 40.

O objetivo deste estudo foi estabelecer o valor e o benefício do ustekinumabe SC na manutenção, portanto, desfecho foi investigado em indivíduos que foram induzidos a uma resposta clínica com ustekinumabe na indução intravenosa, portanto, a população primária foram homens e mulheres com idade ≥ 18 anos com histórico de doença de Crohn moderada a gravemente ativa que estavam em resposta clínica (100 pontos de resposta) à terapia de indução IV com ustekinumabe (na semana 8 de qualquer um dos estudos de indução UNITI-1 ou UNITI-2). A Figura 14 mostra a randomização e os grupos de tratamento definidos.

Figura 14. IM-UNITI grupos de tratamento com base na resposta à indução.



Fonte: Feagan e cols. (2016) (79).

O desfecho primário foi a remissão clínica na semana 44 (*score* CDAI <150). Os principais desfechos secundários na semana 44 foram resposta clínica (diminuição no *score* CDAI de ≥ 100 pontos desde a semana 0 de indução ou remissão clínica), manutenção da remissão entre os pacientes em remissão na semana 0 do estudo de manutenção, remissão livre de glicocorticoides e remissão em pacientes que preencheram os critérios para não resposta

primária ou secundária ou que tiveram efeitos colaterais inaceitáveis quando tratados com um anti- TNF (população UNITI-1).

No estudo de manutenção, os pacientes que tiveram resposta à terapia de indução com ustequinumabe na semana 8 foram designados aleatoriamente, em uma proporção de 1:1:1, receber injeções subcutâneas de 90 mg de ustequinumabe a q8s, 90 mg de ustequinumabe a q12s ou placebo até a semana 40.

Os pacientes no estudo de manutenção que atenderam aos critérios de perda de resposta (definidos como uma pontuação CDAI ≥ 220 e um aumento de sua pontuação CDAI basal de ≥ 100 pontos) entre as semanas 8 e 32 foram submetidos a um ajuste de dose. Pacientes que receberam placebo passaram a receber ustequinumabe a cada 8 semanas ou de receber ustequinumabe a cada 12 semanas para receber ustequinumabe a cada 8 semanas; os pacientes que receberam ustequinumabe a cada 8 semanas continuaram a receber esse regime após a perda de resposta.

Resultados

No geral, 1.281 pacientes foram incluídos no IM-UNITI, com 397 pacientes na população primária e 884 pacientes na população que não foi randomizada. Os pacientes foram randomizados (1:1:1) para receber placebo (n=133), ustequinumabe 90 mg/12 semanas (n=132) ou ustequinumabe 90 mg/8 semanas (n=132). Poucos pacientes submetidos à randomização descontinuaram o tratamento com ustequinumabe antes da semana 44.

Assim como nos estudos de indução, no estudo de manutenção os pacientes também utilizavam outros medicamentos concomitantemente relacionados à DC em ambos os grupos do estudo, como corticoides, azatioprina, mercaptopurina, metotrexato ou aminossalicilatos.

Tabela 11. Características da população do estudo

Características	IM-UNITI		
	Placebo (n=133)	90 mg/q12s (n=132)	90 mg/q8s (n=132)
Medicamentos para a doença de Crohn tomados na linha de base – n° (%)			
Um ou mais medicamentos	101 (75,9)	106 (80,3)	108 (81,8)
Imunossupressor ¶	47 (35,3)	52 (39,4)	44 (3,3)
Aminossalicilato	46 (34,6)	47 (35,6)	49 (37,1)
Glicocorticoide ‡	59 (44,4)	58 (43,9)	64 (48,5)

¶ Os imunossupressores incluíam azatioprina, mercaptopurina e metotrexato.

‡ Os glicocorticoides incluíam budesonida.

Adaptado: Feagan e cols. (2016) (79).

A porcentagem de pacientes que estavam em remissão na semana 44 foi significativamente maior nos grupos que receberam 90 mg de ustequinumabe a q8s ou a q12s (53,1% e 48,8%, respectivamente) do que no grupo placebo (35,9%), com uma diferença absoluta entre tratamento a q8s e placebo de 17,2 pontos percentuais (IC 95%, 5,3 a 29,2; $p = 0,005$) e entre tratamento a q12s e placebo de 13,0 pontos percentuais (IC 95%, 1,1 a 24,9; $p = 0,04$).

As porcentagens de pacientes que estavam em remissão clínica sustentada foram significativamente maiores nos grupos que receberam tratamento a q8s ou a q12s do que no grupo placebo (46,1% e 40,3%, respectivamente, *versus* 26,0%; $P < 0,001$ e $P = 0,02$ [ambos nominais]).

Proporções significativamente maiores de pacientes tratados com ustequinumabe q12s (48,8% e 42,6%) e ustequinumabe q8s (53,1% e 46,9%) estavam em remissão clínica e remissão sem corticosteroides na semana 44 de IM-UNITI do que com placebo (35,9% e 29,8%), respectivamente.

Para resposta clínica na semana 44, a porcentagem de pacientes que atingiram esse desfecho foi significativamente maior nos grupos que receberam 90 mg de ustequinumabe a q8s ou a q12s (59,4% e 58,1%, respectivamente) do que no grupo placebo (44,3%), com uma diferença absoluta entre tratamento a q8s e placebo de 15,1 pontos percentuais (IC 95%, 3,07 a 27,13; $p = 0,018$) e entre tratamento a q12s e placebo de 13,9 pontos percentuais (IC 95%, 1,83 a 25,90; $p = 0,033$).

Tabela 12. Desfechos primários e secundários do estudo de manutenção (IM-UNITI).

	Placebo SC* (n=131)	Ustequinumabe		
		90 mg SC q12s (n=129)	90 mg SC q8s (n=128)	Combinado (n=257)
Remissão clínica na semana 44, n (%)^{†,‡}	47 (35,9%)	63 (48,8%)	68 (53,1%)	131 (51,0%)
Diferença <i>versus</i> placebo[§], % (IC 95%)^{§,¶}, p-valor		13,0% (1,05 – 24,87), $p=0,040$	17,2% (5,32- 29,17), $p=0,005$	15,1% (4,86- 25,33), $p=0,005$
Resposta clínica na semana 44, n (%)^{†,‡}	58 (44,3%)	75 (58,1%)	76 (59,4%)	151 (58,8%)
Diferença <i>versus</i> placebo[§], % (IC 95%)^{§,¶}, p-valor		13,9% (1,83 – 25,90), $p=0,033$	15,1% (3,07 – 27,13), $p=0,018$	14,5% (4,06 – 24,90), $p=0,009$
Remissão clínica na semana 0, n	79	78	78	156
Resposta clínica na semana 8, n (%)^{†,‡}	36 (45,6%)	44 (56,4%)	52 (66,7%)	96 (61,5%)

Diferença versus placebo[§], % (IC 95%)[¶], p-valor	10,8 % (-4,71 – 26,36), p=0,189	21,1% (5,93 – 36,26), p=0,007	16,0% (2,59 – 29,34), p=0,019
--	---------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

*Pacientes que estavam em resposta clínica à dosagem de indução IV de ustequinumabe e foram randomizados para placebo SC na entrada deste estudo de manutenção.

†Pacientes que tiveram uma cirurgia proibida relacionada à doença de Crohn, tiveram perda de resposta, proibiram mudanças concomitantes de medicação ou descontinuaram o agente do estudo devido à falta de eficácia ou devido a um evento adverso indicado como agravamento da doença de Crohn antes do designado ponto de tempo de análise são considerados como não estando em resposta/remissão clínica.

‡Os pacientes com dados insuficientes para calcular a pontuação do CDAI no ponto de tempo de análise designado são considerados sem resposta clínica/remissão.

§Diferença de tratamento entre ustequinumabe e placebo.

¶IC representa os limites de confiança assintóticos de Wald para a proporção binomial.

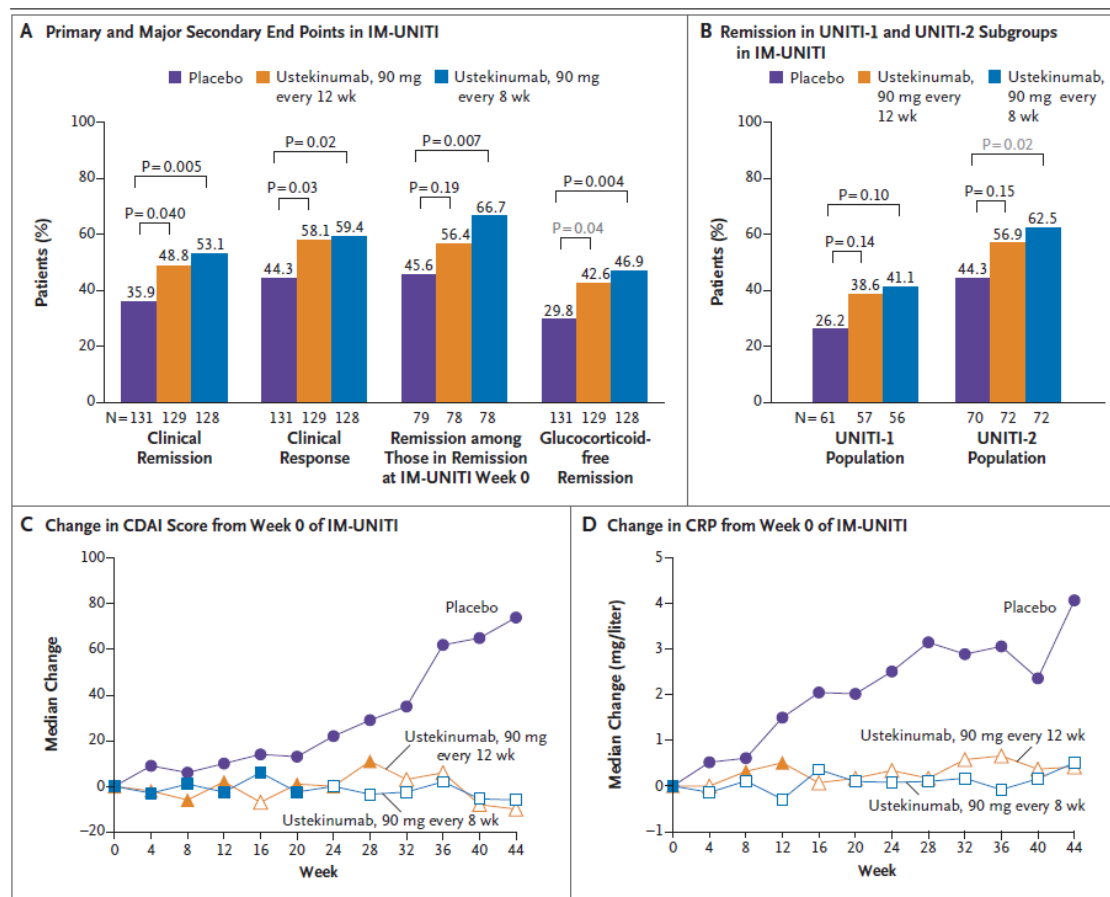
CDAI, índice de atividade da doença de Crohn; SC, subcutâneo; IV, intravenoso; q8s, a cada 8 semanas; q12s, a cada 12 semanas, TNF, fator de necrose tumoral; CI, intervalo de confiança

Fonte: Feagan e cols. (2016) (79).

Mais da metade dos pacientes que não tiveram resposta a uma dose única de ustequinumabe intravenoso na indução e receberam uma dose adicional de 90 mg de ustequinumabe SC no início da terapia de manutenção apresentaram resposta clínica 8 semanas após receberem a dose de 90 mg. Desses pacientes, 68,1% continuaram a ter resposta e 50,2% estavam em remissão na semana 44, após receber 90 mg de ustequinumabe a cada 8 semanas.

Os níveis médios de PCR para pacientes em ambos os grupos de ustequinumabe permaneceram geralmente inalterados na semana 44, enquanto os níveis para pacientes no grupo placebo aumentaram ao longo do tempo, com clara separação dos grupos de ustequinumabe começando na semana 12 (Figura 15 D). As porcentagens de pacientes nos quais o nível de calprotectina fecal permaneceu em 250 mg por quilograma ou inferior também foram significativamente maiores em ustequinumabe.

Figura 15. Respostas dos pacientes à terapia de manutenção. (A) Taxas na semana 44 (após um total de 52 semanas de tratamento) de remissão clínica, resposta clínica, remissão clínica entre pacientes em remissão clínica na semana 0 do estudo de manutenção e remissão livre de glicocorticoides. (B) Taxas de remissão clínica na semana 44 na população UNITI-1 e UNITI-2. (C) Mediana na pontuação do CDAI desde a semana 0 do estudo de manutenção. (D) Mediana nos níveis de proteína C-reatinva desde a semana 0 do estudo de manutenção.



Fonte: Feagan e cols. (2016) (79).

Na semana 44 do IM-UNITI, as porcentagens de pacientes na população primária com pelo menos um EA nos grupos que receberam 90 mg de ustequinumabe a q8s, 90 mg de ustequinumabe a q12s e placebo foram de 81,7%, 80,3% e 83,5%, respectivamente. As porcentagens de pacientes com EA grave foram de 9,9%, 12,1% e 15,0%, respectivamente. Infecção grave se desenvolveu em 13 pacientes em todos os três grupos de estudo, ocorrendo em taxas de 2,3% no grupo que recebeu ustequinumabe a q8s, 5,3% no grupo que recebeu ustequinumabe a q12s e 2,3% no grupo placebo. Durante 1 ano de terapia, não houve mortes ou casos de síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.

Tabela 13. Eventos adversos até a semana 44 em IM-UNITI

Evento	IM-UNITI		
	Placebo	Ustekinumabe	
	(n=133)	90 mg/12 wk (n=132)	90 mg/8 wk (n=131)
Qualquer EAs	111 (83,5)	106 (80,3)	107 (81,7)
Eventos adversos comuns*			

Artralgia	19 (14,3)	22 (16,7)	18 (13,7)
Dor de cabeça	15 (11,3)	15 (11,4)	16 (12,2)
Náusea	9 (6,8)	10 (7,6)	4 (3,1)
Febre	10 (7,5)	11 (8,3)	8 (6,1)
Nasofaringite	10 (7,5)	17 (12,9)	14 (10,7)
Dor abdominal	16 (12,0)	13 (9,8)	11 (8,4)
Evento doença de Crohn	19 (14,3)	16 (12,1)	16 (12,2)
Fadiga	6 (4,5)	8 (6,1)	6 (4,6)
Infecção [†]			
Qualquer	66 (49,6)	61 (46,2)	63 (48,1)
Séria	3 (2,3)	7 (5,3)	3 (2,3)
EAs graves	20 (15,0)	16 (12,1)	13 (9,9)
Eventos adversos associados à infusão ou reações no local da injeção [‡]			
	1 (0,8)	3 (2,3)	9 (6,9)

* Os eventos adversos listados foram relatados por pelo menos 5% dos pacientes em qualquer grupo.

† As infecções foram avaliadas pelo investigador.

‡ Os eventos adversos associados às infusões em UNITI-1 e UNITI-2 referem-se a eventos que ocorreram dentro de uma hora após a infusão.

Fonte: Feagan e cols. (2016) (79).

O estudo conclui que entre os pacientes que responderam à indução intravenosa, o ustequinumabe subcutâneo administrado na dose de 90 mg a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas foi mais eficaz do que o placebo para manter a remissão.

Sandborn e cols. (2018) – acompanhamento de 2 anos (80)

Nos estudos de fase 3 de ustequinumabe, UNITI I e II, os pacientes iniciaram a extensão de longo prazo (LTE) após completar 8 semanas de indução e 44 semanas de tratamento de manutenção. A eficácia é avaliada por 92 semanas e a segurança é relatada por 96 semanas de manutenção do IM-UNITI.

Os pacientes do estudo UNITI-1 (falhas à anti-TNF) e UNITI-2 (falhas da terapia convencional) (N = 1.281) entraram no IM-UNITI, incluindo 397 respondedores à indução intravenosa de ustequinumabe randomizados para ustequinumabe subcutâneo 90 mg a cada 12 semanas, a cada 8 semanas, ou placebo e 884 pacientes não randomizados. A titulação da dose

para 90 mg a cada 8 semanas ocorreu em pacientes randomizados para 90 mg a cada 12 semanas e em pacientes com placebo com perda de resposta (semanas 8 a 32). Todos aqueles que completaram a semana 44 puderam entrar na LTE sem mais ajustes de dose. Os pacientes com placebo descontinuaram o estudo após o cegamento não ter sido realizado.

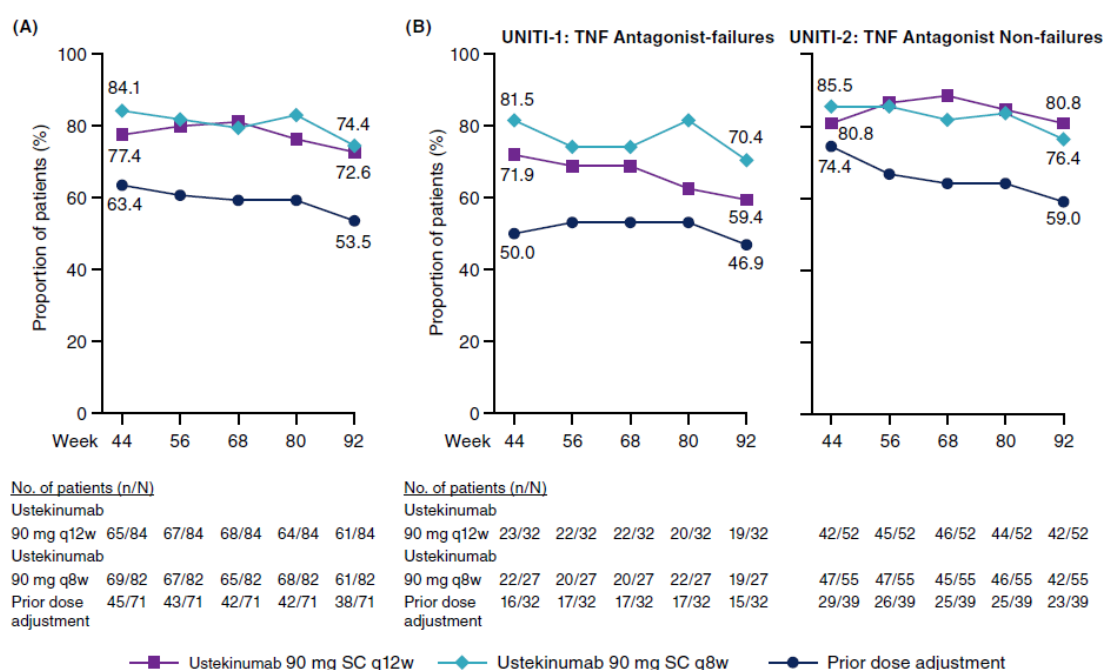
Um total de 718 pacientes continuaram na extensão de longo prazo do IM-UNITI, dos quais 567 pacientes foram tratados com ustequinumabe 90 mg subcutâneo a q12s (n = 213) ou a q8s (n= 354), os outros 151 pacientes receberam placebo subcutâneo. Dos pacientes que continuaram a extensão de longo prazo, 84, 153 (71 com ajuste de dose anterior) e 61 pacientes a q12s, a q8s e placebo, respectivamente, estavam na população primária, representando aproximadamente 75% (298/397) dos pacientes randomizados originais da população primária.

As proporções de pacientes UNITI-1 em remissão clínica na Semana 92 foram 19/32 (59,4%) no grupo de ustequinumabe 90 mg a q12s, 19/27 (70,4%) no grupo a q8s e 15/32 (46,9 %) para pacientes com ajuste de dose anterior. No estudo UNITI-2, as proporções de pacientes em remissão clínica foram 42/52 (80,8%) no grupo de ustequinumabe 90 mg a q12s, 42/55 (76,4%) no grupo a q8s e 23/39 (59,0%) em pacientes com ajuste de dose anterior

No geral, 86,5% (621/718) completaram a semana 96. As proporções de pacientes randomizados em remissão clínica geralmente foram mantidas da semana 44 à semana 92 com ustequinumabe 90 mg a q12s (65/84 [77,4%] a 61/84 [72,6%]) e a q8s (69/82 [84,1%] a 61/82 [74,4%]).

Na semana 92, as proporções de pacientes em remissão foram semelhantes nos grupos de ustequinumabe 90 mg a cada 12 semanas e a cada 8 semanas e menores em pacientes com titulação de dose anterior. As proporções de pacientes em remissão clínica na semana 92 para todos os grupos tratados a cada 8 semanas (64,4%) e a cada 12 semanas (64,3%) foram menores do que os grupos randomizados a cada 8 semanas (74,4%) e a cada 12 semanas (72,6%), mas mantido de forma semelhante.

Figura 16. Remissão clínica da semana 44 à semana 92 de tratamento. (A) todos os pacientes randomizados entrando na extensão de longo prazo e (B) por subgrupos de estudo de indução.



Fonte: Sandborn e cols. (2018) (80).

Na Semana 92, as proporções de pacientes em resposta clínica foram semelhantes para pacientes nos grupos de ustequinumabe 90 mg a q12s (83,3%) e a q8s (80,5%) e menores em pacientes com ajuste de dose anterior (67,6%).

Os eventos de segurança (por cem pacientes-ano) foram semelhantes entre todos os pacientes com placebo e ustequinumabe (semana 0-96), incluindo EA (484,39 *versus* 447,76), EA graves (19,24 *versus* 18,82) e infecções graves (4,09 *versus* 4,02). Nenhum efeito de dose foi observado (Tabela 14).

Tabela 14. Resumo dos principais achados de segurança por cem pacientes-anos de acompanhamento da semana 0 à semana 96: todos os pacientes inseridos extensão de longo prazo.

	Placebo	Ustekinumabe		Combinado
		SC 90mg/q12s	SC 90mg/q8s	
N				
Média de duração de acompanhamento (semanas)	151	213	354	567
Total de pacientes-anos de acompanhamento	84,1	93,8	93,4	93,5
Mortes	0	1 ^b	2	3
Número de eventos especificados por cem pacientes-anos de acompanhamento (IC 95%)				
Eventos adversos	484,39 (457,18 – 512,80)	413,70 (393,62 – 434,55)	468,36 (451,68 – 485,49)	447 (434,84 – 460,94)
Eventos adversos graves	19,24 (14,14 – 25,59)	19,51 (15,5 – 24,46)	18,41 (15,22 – 22,06)	18,82 (16,26 – 21,68)

Infecções	105,64 (93,14 – 119,35)	112,66 (102,30 – 123,79)	120,51 (112,13 – 129,36)	117,66 (110,99 – 124,40)
Infecções graves	4,09 (1,96 – 7,53)	5,72 (3,59 – 8,67)	2,99 (1,80 – 4,67)	4,02 (2,88 – 5,45)

SC, subcutâneo; UST, ustequinumabe; q12s, a cada 12 semanas; q8s, a cada 8 semanas

^a Os dados são baseados em todos os pacientes randomizados e não randomizados combinados por regime entrando na extensão de longo prazo.

^b A morte ocorreu em um paciente não randomizado em UST a cada 12 semanas após a retirada do consentimento. Fonte: Sandborn e cols. (2018) (80).

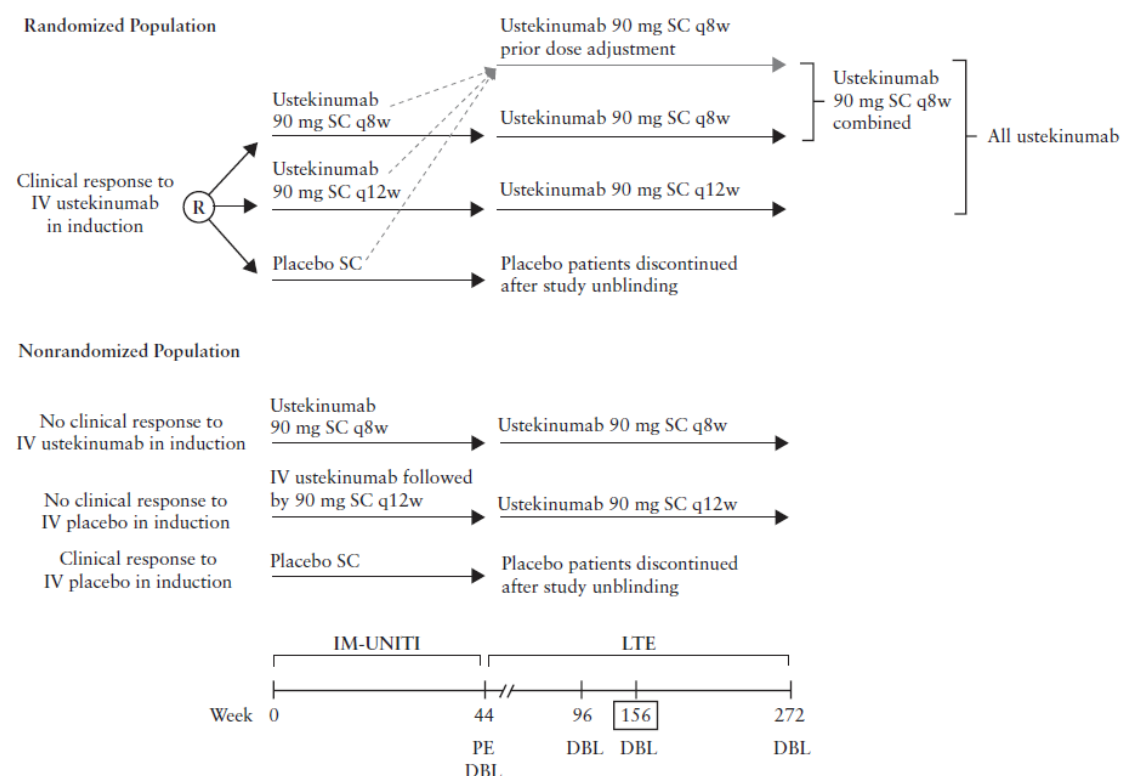
Em resumo, os pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, que receberam ustequinumabe na extensão do estudo, mantiveram a resposta clínica e a remissão clínica até a Semana 92 do estudo IM-UNITI. O perfil de segurança observado para ustequinumabe até a Semana 96 de tratamento foi consistente e sem novos sinais de segurança identificados.

Hanauer e cols. (2019) – acompanhamento de 3 anos IM-UNITI (81)

Após o tratamento de indução/manutenção nos estudos UNITI/IM-UNITI de ustequinumabe para doença de Crohn, os pacientes começaram a ser avaliados no LTE. Com isso, a avaliação de eficácia até 152 e a segurança até 156 semanas são relatadas a seguir. Resumidamente, todos os pacientes que completaram o tratamento até a semana 44 do IM-UNITI foram elegíveis para entrar na LTE.

O estudo teve o cegamento aberto após as análises da Semana 44 [agosto de 2015] e os pacientes continuaram o mesmo tratamento que estavam recebendo na Semana 44 (placebo SC, ustequinumabe 90 mg q8s ou q12s; nenhum ajuste de dose ocorreu. Os pacientes tratados com placebo foram descontinuados após a revelação.

Figura 17. Desenho do estudo e fluxo de pacientes para a extensão de longo prazo do estudo IM-UNITI.

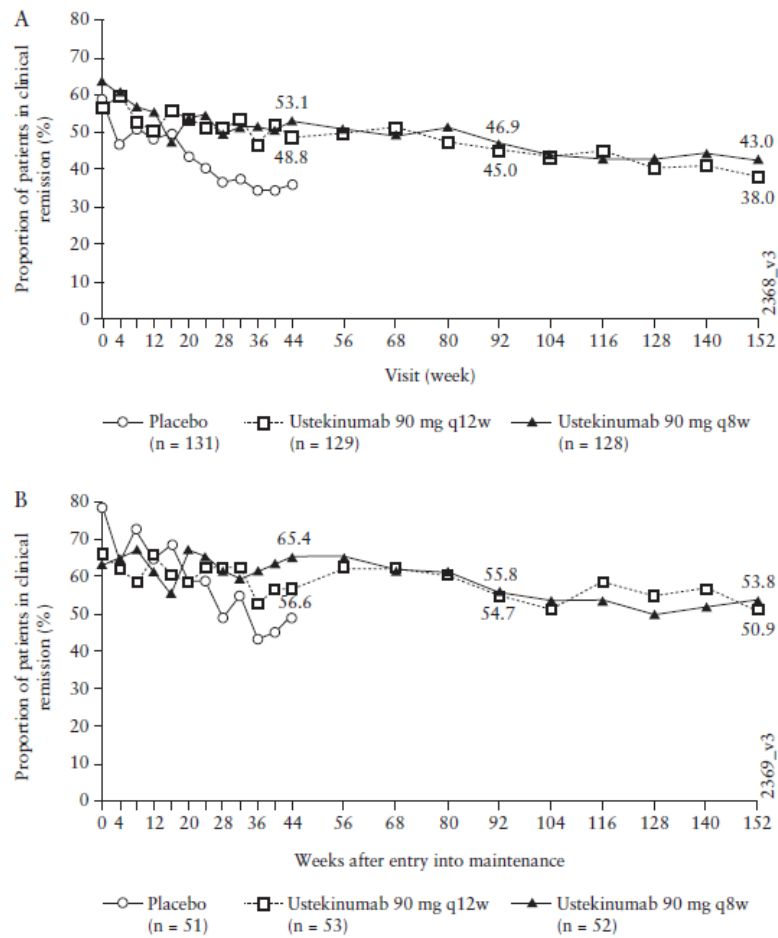


Fonte: Hanauer e cols. (2019) (81).

Após a conclusão da Semana 44 do IM-UNITI, 567 pacientes com ustekinumabe entraram no estudo estendido. Destes, 237 pacientes eram da população primária [responsivos à indução para ustekinumabe re-randomizados na semana 0 de manutenção], incluindo 84 pacientes recebendo ustekinumabe q12s e 153 pacientes recebendo ustekinumabe q8s, 71 dos quais haviam sofrido ajuste de dose.

As proporções de pacientes em remissão clínica da Semana 44 à Semana 152 em ambos os grupos de tratamento com ustekinumabe foram de 53,1% a 43,0% e 48,8% a 38,0% nos grupos q8s e q12s, respectivamente (Figura 18). Tendências semelhantes foram observadas entre pacientes randomizados que não utilizaram terapias anti-TNF desde a semana 44 até a semana 152.

Figura 18. Pacientes em remissão clínica ao longo do tempo até a Semana 152 entre (A) todos os pacientes randomizados desde o início do IM-UNITI e (B) pacientes randomizados sem fator de necrose tumoral [TNF] virgens desde o início do IM-UNITI.



Fonte: Hanauer e cols. (2019) (81).

Na semana 152, 55,1% no grupo q8s e 56,3% no grupo q12s dos pacientes tratados com ustequinumabe estavam em remissão. Da semana 92 à semana 152, as taxas de remissão foram geralmente mantidas em ambos os grupos de ustequinumabe (64,4% a 55,1% no grupo q8s e 64,3% a 56,3% no grupo q12s, respectivamente).

Em uma análise de intenção de tratar de pacientes randomizados em IM-UNITI nas semanas 0–152, 38,0% dos pacientes responderam à indução de ustequinumabe recebendo a q12s e 43,0% a q8s estavam em remissão na semana 152. Entre os pacientes que entraram na extensão de longo prazo em seus grupos randomizados originais, 61,9% dos pacientes a q12s e 69,5% dos pacientes q8s estavam em remissão na semana 152.

Tabela 15. Avaliações de eficácia de IM-UNITI na semana 152 entre pacientes randomizados que entraram em LTE^a.

	Ustequinumabe				Ustequinumabe total
	90 mg				
	SC	90 mg SC q8s			
	q12s				
		90 mg SC q8s	Ajuste de dose anterior	Combinado	
N	84	82	71	153	237
Remissão clínica, N (%)	52 (61,9%)	68 (69,5%)	34 (47,9%)	91 (59,5%)	143 (60,3%)
Resposta clínica, N (%)	57 (67,9%)	63 (76,8%)	43 (60,6%)	106 (69,3%)	163 (68,8%)
Alteração mediana do CDAI da linha base de manutenção	-39,5	-38,5	-15,0	-30,0	-35,0

^aOs pacientes que tiveram dados insuficientes no ponto de análise designado são considerados como não estando em remissão ou resposta clínica

CDAI, índice de atividade da doença de Crohn; LTE, extensão de longo prazo; q12s, a cada 12 semanas; q8s, a cada 8 semanas; SC, subcutâneo.

Adaptação: Hanauer e cols. (2019) (81).

Da semana 0 até a semana 156, os eventos de segurança foram semelhantes entre todos os pacientes tratados com uestequinumabe em comparação com o placebo, incluindo EA (389,70 *versus* 444,17), EA graves (18,97 *versus* 19,54) e infecções graves (4,21 *versus* 3,97), respectivamente, com uma média de 141,7 semanas e 1.544,8 pacientes-anos de acompanhamento para todos os pacientes tratados com uestequinumabe.

Da semana 44 até a semana 156, os eventos de segurança foram semelhantes entre todos os pacientes tratados com uestequinumabe em comparação com placebo, incluindo EA (325,26 *versus* 358,80), EA graves (19,40 *versus* 23,11) e infecções graves (4,14 *versus* 4,62), respectivamente, com uma média de 97,4 semanas e 1.061,6 pacientes-anos de acompanhamento para todos os pacientes tratados com uestequinumabe.

A diferença no tempo até a perda de resposta das semanas 44 a 152 entre o grupo uestequinumabe q8s e o grupo q12s foi estatisticamente significativa (teste log rank $p = 0,044$). O tempo até a perda de resposta foi maior para o grupo q8s em comparação com o grupo q12s.

Em conclusão, o uso de ustequinumabe SC manteve a resposta clínica e a remissão ao longo de 3 anos em uma proporção substancial de pacientes, incluindo uma população única com intenção de tratar e, em particular, aqueles que nunca receberam antagonistas do TNF. As taxas de imunogenicidade permaneceram baixas, não foram menores em pacientes em uso concomitante de imunossupressores e os anticorpos não pareceram afetar os resultados clínicos. Ustequinumabe foi bem tolerado por 3 anos, sem novos sinais de segurança observados.

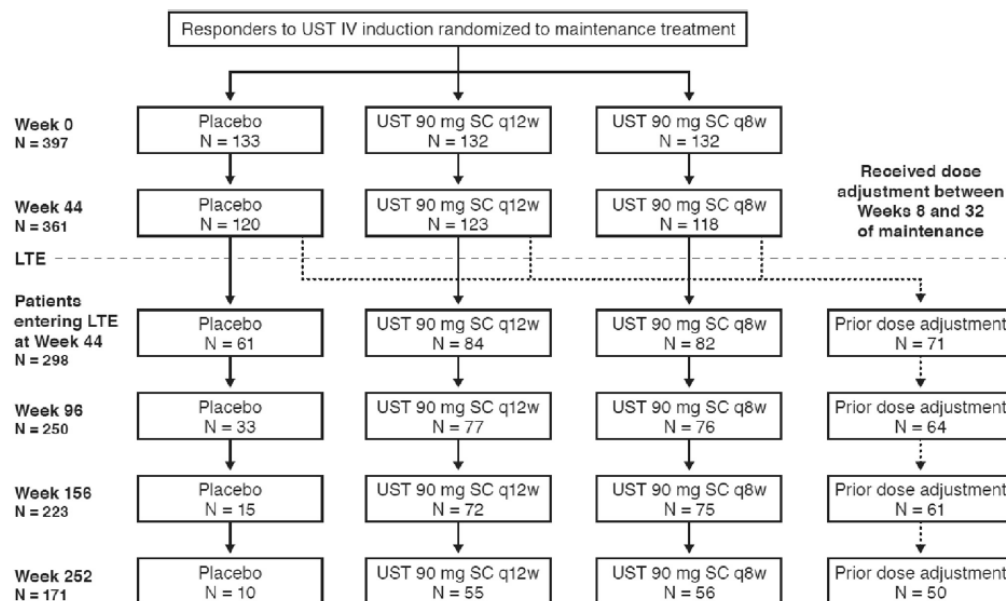
Sandborn e cols. (2022) – acompanhamento de 5 anos (82)

O estudo teve como objetivo relatar os resultados finais (LTE) ao longo dos 5 anos de acompanhamento do estudo IM-UNITI. Dessa maneira, foram avaliadas a eficácia, segurança e imunogenicidade na LTE da terapia de manutenção subcutânea com ustequinumabe em pacientes com doença de Crohn.

Os pacientes que inicialmente não responderam à indução com ustequinumabe ou placebo IV receberam uma dose única de ustequinumabe SC ou IV, respectivamente, 8 semanas após a indução (semana 0 de IM-UNITI). Se esses pacientes posteriormente responderam 8 semanas depois, eles continuaram a receber manutenção com ustequinumabe SC (90 mg q8s ou q12s, respectivamente) como parte da população não randomizada. Os pacientes que responderam à indução IV com placebo também foram incluídos na população não randomizada e continuaram a receber a manutenção com placebo. Os pacientes que concluíram as avaliações de segurança e eficácia na semana 44 e, na opinião dos investigadores, poderiam se beneficiar da continuação do tratamento, tiveram a oportunidade de participar do LTE e continuar o tratamento que estavam recebendo na semana 44.

Conforme relatado anteriormente, 397 pacientes que responderam 8 semanas após a indução IV com ustequinumabe foram randomizados para tratamento de manutenção SC com placebo, ustequinumabe 90 mg q12s ou ustequinumabe 90 mg q8s. Depois de completar o desfecho primário IM-UNITI na semana 44, 298 dos pacientes randomizados entraram no LTE (Figura 19).

Figura 19. Fluxo de pacientes randomizados^a em manutenção IM-UNITI^b.



IV, intravenoso; LTE, extensão de longo prazo; q8s, a cada 8 semanas; q12s, a cada 12 semanas; SC, subcutâneo; UST, ustequinumabe.

^aPacientes continuaram no tratamento da semana 44 até o final do LTE.

^bPacientes com placebo descontinuando após a revelação do estudo.

Fonte: Sandborn e cols. (2022) (82).

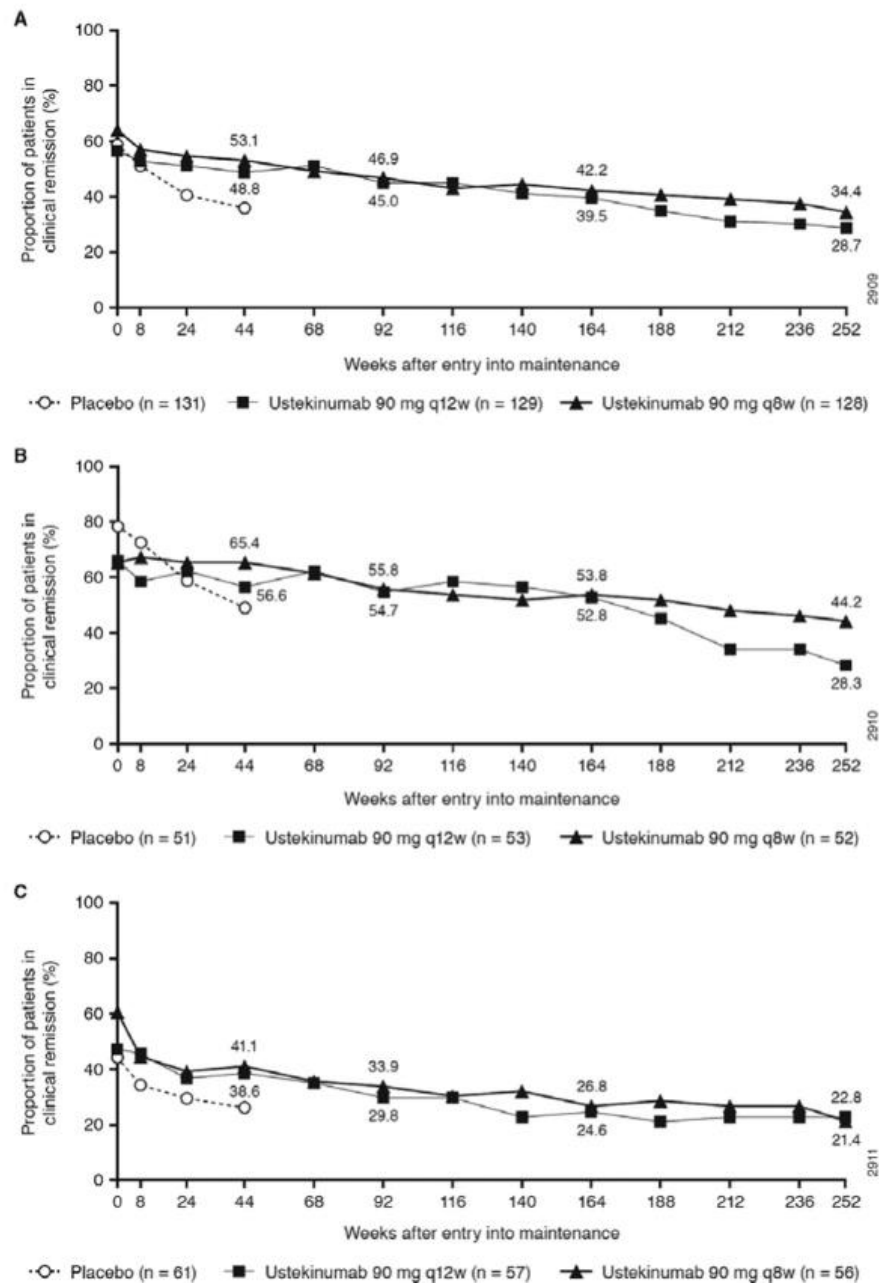
As avaliações de eficácia foram conduzidas a q12s até a quebra do cegamento, e então a cada 8 ou 12 semanas de dosagens. Uma pontuação CDAI completa foi coletada nessas visitas. Entre os pacientes que foram randomizados para manutenção com ustequinumabe e entraram no LTE, aproximadamente metade (124 de 237; 52,3%) completou a dosagem em 5 anos.

Dos 567 pacientes tratados com ustequinumabe das populações randomizadas e não randomizadas que entraram no LTE, 61 tiveram 1 ou mais fístulas abertas e drenantes não *baseline* da indução. Na semana 252, 77,4% (24 de 31) desses pacientes com dados disponíveis estavam em resposta à fístula (definida como uma redução de 50% no número de fístulas de drenagem).

Na semana 252, 28,7% no grupo q12s e 34,4% no grupo q8s estavam em remissão clínica (Figura 20A). Entre os pacientes virgens de terapia anti-TNF, as taxas de remissão foram de 28,3% para o grupo q12s e 44,2% para o grupo q8s (Figura 20B). As taxas de remissão após 5 anos para o subconjunto de falha à terapia anti-TNF foram de 22,8% e 21,4%, respectivamente (Figura 20C), no entanto, a durabilidade em ambos os subconjuntos foi consistente ao longo do

tempo. Especificamente, a proporção de pacientes em remissão em cada grupo de dose diminuiu aproximadamente 5% a cada ano, do 1º ao 5º ano.

Figura 20. Remissão clínica ao longo do tempo até a semana 252 (análise de intenção de tratar^{a, b}) para (A) todos os pacientes randomizados no estudo de manutenção, (B) pacientes virgens de terapia anti-TNF e (C) pacientes com falha de anti-TNF.



q8s, a cada 8 semanas; q12s, a cada 12 semanas.

^aPacientes que estavam em resposta clínica à dosagem de indução IV de ustekinumabe e foram randomizados para SC na entrada neste estudo de manutenção.

^bPacientes que tiveram uma cirurgia relacionada à doença de Crohn devido à falta de eficácia do agente do estudo (com exceção de procedimentos menores, como drenagem de um abscesso superficial ou colocação de seton), descontinuação do agente do estudo devido à falta de eficácia ou devido a um EA de piora da DC, perda de resposta clínica (da semana 8 à semana 32) ou início ou aumento da dose de corticosteroides ou imunossupressores (somente antes da semana 44) antes do ponto de tempo de análise designado subsequentemente não foram considerados como estar em remissão clínica, independentemente de sua pontuação

CDAI. Os pacientes que tinham dados insuficientes para calcular o score CDAI no ponto de análise designado não foram considerados em remissão clínica.

Fonte: Sandborn e cols., 2022 (82)

As taxas de remissão clínica foram avaliadas ao longo do tempo das semanas 44 a 252. Dos pacientes em remissão clínica na semana 252, 89,5% (34 de 38; grupo de 12 semanas) e 93,3% (42 de 45; grupo de 8 semanas) estavam em remissão livre de corticosteroides na semana 252.

As taxas de descontinuação foram semelhantes entre os grupos de dose de ustequinumabe SC (46,4% no grupo que recebeu ustequinumabe q12s e 41,5% no grupo q8s). Os pacientes que receberam placebo SC no LTE descontinuaram em agosto de 2015 após o desmascaramento do estudo e a conclusão das análises da semana 44. Por esse motivo, a avaliação de acompanhamento no LTE tem diferentes seguimentos. Dos 131 pacientes que foram randomizados para placebo no *baseline* de manutenção, os dados estavam disponíveis até a semana 44 para 72,5% (95 de 131) desses pacientes, até a semana 92 para 43,5% (57 de 131), até a semana 164 para 20,6% (27 de 131), e até a semana 252 para 13,0% (17 de 131).

A segurança foi avaliada até a semana 272 resumindo EAs, EAs graves, infecções, infecções graves e malignidades por 100 pacientes-anos em todos os pacientes que entraram na LTE e em pacientes randomizados na LTE que receberam pelo menos 1 ou mais doses de ustequinumabe.

No geral, os EAs, por 100 pacientes-ano, foram semelhantes nos grupos placebo e ustequinumabe combinado para todos os EAs (440,3 *versus* 327,6, respectivamente), EAs graves (19,3 *versus* 17,5, respectivamente), infecções (99,8 *versus* 93,8, respectivamente), e infecções graves (3,9 *versus* 3,4, respectivamente). Da semana 44 até a visita final de segurança, 4,53 e 3,19 infecções graves emergentes do tratamento por 100 pacientes-ano ocorreram nos grupos placebo e ustequinumabe combinado, respectivamente (Tabela 16).

Tabela 16. Resumo de eventos por 100 pacientes-ano desde a semana 0 até a visita final de segurança: todos os pacientes e pacientes randomizados entrando no LTE.

	Placebo ^a	Ustequinumabe		
	(n= 151)	90 mg q12s ^b (n=213)	90 mg q8s ^c (n=354)	Combinado (n=567)
Duração média da avaliação de acompanhamento (semanas)	105,2	209,0	207,3	208,0
Total de pacientes-anos de avaliação de acompanhamento	305,5	856,1	1.411,4	2.267,6
Mortes	0	2	4	6

Número de eventos por 100 pacientes-ano de avaliação de acompanhamento (IC 95%) ^d				
Eventos adversos	440,3 (417,1 – 464,5)	303,2 (291,7 – 315,1)	342,3 (332,8 – 352,1)	327,6 (320,2 – 335,1)
Eventos adversos graves	19,3 (17,7 – 24,9)	18,2 (15,5 – 21,3)	17,0 (14,9 – 19,3)	17,5 (15,8 – 19,3)
Infecções^e	99,8 (88,9 – 111,7)	91,7 (85,4 – 98,3)	95,2 (90,1 – 100,4)	93,8 (89,9 – 97,9)
Infecções graves^e	3,9 (2,0 – 6,9)	4,7 (3,3 – 6,4)	2,7 (1,9 – 3,7)	3,4 (2,7 – 4,3)
Neoplasias	1,70	1,19	0,99	1,06

LTE, extensão de longo prazo; q12s, a cada 12 semanas; q8s, a cada 8 semanas; SC, subcutâneo; IC, intervalo de confiança.

^aOs pacientes incluídos que tiveram uma resposta clínica à dosagem de indução intravenosa de ustequinumabe foram randomizados e receberam placebo SC na entrada no estudo de manutenção e não atenderam aos critérios de perda de resposta da semana 8 até a semana 32; e pacientes que tiveram uma resposta clínica à dosagem de indução intravenosa de placebo e receberam placebo SC na entrada no estudo de manutenção.

^bIncluíram pacientes que tiveram uma resposta clínica à dosagem de indução intravenosa de ustequinumabe, foram randomizados e receberam ustequinumabe 90 mg SC a cada 12 semanas e não atenderam aos critérios de perda de resposta da semana 8 até a semana 32; e pacientes que não tiveram uma resposta clínica à dosagem de indução intravenosa de placebo, receberam ustequinumabe 130 mg por via intravenosa na semana 0, obtiveram resposta clínica na semana 8 e iniciaram ustequinumabe 90 mg SC a cada 12 semanas.

^cIncluídos pacientes que tiveram uma resposta clínica à dosagem de indução intravenosa de ustequinumabe, foram randomizados na entrada neste estudo de manutenção, receberam ustequinumabe 90 mg SC a cada 8 semanas ou preencheram os critérios de perda de resposta da semana 8 até a semana 32 e receberam ustequinumabe 90 mg SC a cada 8 semanas Depois disso; e pacientes que não tiveram uma resposta clínica à dosagem de indução intravenosa de ustequinumabe, receberam ustequinumabe 90 mg SC na semana 0, obtiveram resposta clínica na semana 8 e iniciaram ustequinumabe 90 mg SC a cada 8 semanas.

^dOs ICs foram baseados em um método exato, assumindo que o número de eventos observados seguia uma distribuição de Poisson.

^eInfecções avaliadas pelo investigador.

Fonte: Sandborn e cols. (2022) (82).

Ao longo de 5 anos de IM-UNITI, as taxas de eventos de segurança (incluindo EAs, EAs graves, infecção, infecções graves e EAs levando à descontinuação) foram comparáveis entre pacientes tratados com ustequinumabe e tratados com placebo. Estudos anteriores indicaram que o uso de agentes anti-TNF acarreta o risco de infecção tuberculosa em pacientes com DII. No entanto, não houve evidência de risco aumentado para infecções oportunistas ou TB no estudo de manutenção IM-UNITI e LTE. Além disso, durante 5 anos de tratamento de manutenção com ustequinumabe, não houve evidência de que ustequinumabe aumentasse o risco de morte, reações anafiláticas ou de hipersensibilidade tardia ou até neoplasias.

Em conclusão, ao longo de 5 anos de dados cumulativos dos estudos UNITI/IM-UNITI, o tratamento com ustequinumabe 90 mg SC a cada 12 semanas e a cada 8 semanas continuou demonstrando a segurança, resposta e a remissão clínica em pacientes com doença de Crohn.

Sands e cols. (2018) – Análise de qualidade de vida (83)

O estudo teve como objetivo avaliar o efeito de ustekinumabe na QVRS em pacientes adultos com doença de Crohn.

Métodos

O estudo utilizou um questionário de 32 itens compreendendo quatro domínios: sintomas intestinais, sintomas sistêmicos, função emocional e função social, chamado de IBDQ. Esta é uma medida de doença específica mais comumente usada para avaliação da QVRS na doença de Crohn.

Os seguintes métodos IBDQ e *36-item Short Form Health Survey* [SF-36] resumo do componente físico [PCS] e mental [MCS] foram conduzidos do início da indução, na semana 8, e nas semanas de manutenção 20 e 44. A melhora clinicamente significativa nos escores de IBDQ e PCS e MCS foi avaliada. Para todos os resultados de QVRS, cada dose de ustekinumabe e placebo foram comparados.

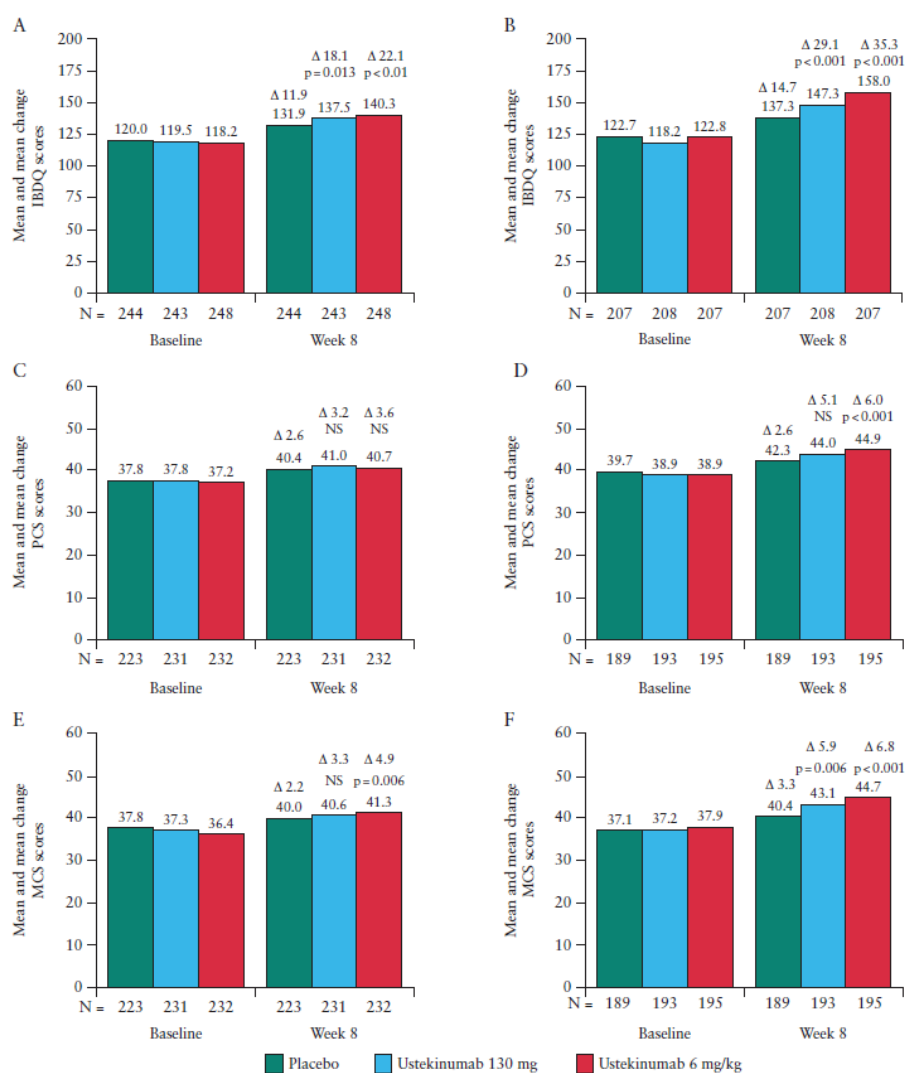
Melhorias clinicamente significativas dessas medidas foram definidas como um aumento de ≥ 16 pontos na pontuação do IBDQ e ≥ 5 pontos nas pontuações do SF-36 para PCS e MCS. Os pacientes com pontuação IBDQ ≥ 170 pontos foram considerados em remissão clínica. Além disso, a normalização IBDQ foi definida como uma pontuação ≥ 210 pontos e a normalização SF-36 PCS ou MCS definida como pontuações ≥ 50 pontos entre pacientes com valores basais anormais, também foram avaliados em análises post hoc.

Resultados

Pacientes com DC moderada a gravemente ativa e resposta inadequada ou intolerância aos antagonistas do fator de necrose tumoral alfa [UNITI-1, n = 741] ou terapia convencional [UNITI-2, n = 627] foram randomizados para placebo, ustekinumabe 130 mg ou 6 mg/kg terapia de indução intravenosa. Na semana 8, respondedores tratados com ustekinumabe.

Tanto no estudo UNITI-1 quanto no UNITI-2, a pontuação média (desvio padrão [DP]) do IBDQ basal para placebo, ustekinumabe 130 mg e ustekinumabe 6 mg/kg (UNITI-1: 120,0 [29,27], 119,5 [29,47] e 118,2 [26,64], respectivamente; UNITI-2: 122,7 [31,32], 118,2 [30,99] e 122,8 [31,62], respectivamente) foram consideradas semelhantes entre os grupos de tratamento, consistentes com a QVRS substancialmente prejudicada devido à doença. Após o início da terapia de indução, foi observada uma melhora significativamente maior para ambas as doses de ustekinumabe em comparação com placebo. Para ambos os estudos, as alterações nas pontuações médias do IBDQ na semana 8 foram significativamente maiores em ambos os grupos de tratamento com ustekinumabe em comparação com placebo e em todas as dimensões [$p < 0,05$ para todas as comparações], conforme demonstrado na Figura 21.

Figura 21. Linha de base média e semana 8, e alteração média nos escores IBDQ, PCS e MCS com terapia de indução [UNITI-1: A, C, E; UNITI-2: B, D, F].



Δ, alteração da linha de base; IBDQ, questionário de doenças intestinais inflamatórias; PCS, pontuação do componente físico; MCS, pontuação do componente mental; NS, não estatisticamente significativo.
 Fonte: Sands e cols., 2018 (83).

Com ambas as doses de ustequinumabe em ambos os estudos, proporções significativamente maiores de pacientes apresentaram melhora clinicamente significativa como resultado do IBDQ na Semana 8. No estudo UNITI-1 pacientes que usaram a dosagem de ustequinumabe de 6mg/kg demonstraram uma melhora de 54,8% e para dosagem de 130 mg de 46,9% *versus* 36,5% do grupo de placebo ($p < 0,001$ e $p = 0,019$, respectivamente). No estudo UNITI-2, pacientes que usaram a dosagem de ustequinumabe de 6mg/kg demonstraram uma melhora de 68,1% e para dosagem de 130 mg de 58,7% *versus* 41,1% no grupo de placebo ($p < 0,001$ e $p < 0,001$, respectivamente). Os escores MCS foram significativamente maiores para o grupo ustequinumabe 6 mg/kg em comparação com o grupo placebo [42,4% *versus* 30,0%; $p = 0,007$].

No UNITI-2, a proporção de pacientes com melhora clinicamente significativa no PCS foi significativamente maior para os grupos de ustequinumabe 6 mg/kg e 130 mg do que para o grupo placebo [49,2% e 44,0% *versus* 31,2%; $p < 0,001$ e $p = 0,009$, respectivamente]. Mais pacientes apresentaram melhora clinicamente significativa no MCS em ambos os grupos de ustequinumabe 6 mg/kg e 130 mg do que no grupo placebo [51,3% e 49,2%, respectivamente, *versus* 38,6%; $p = 0,014$ e $p = 0,036$, respectivamente].

No estudo de manutenção, na semana 20, a diminuição média na pontuação IBDQ desde a linha de base de manutenção foi significativamente menor no grupo de ustequinumabe 90 mg q12s e numericamente menor no grupo de dose de ustequinumabe q8s em comparação com o grupo placebo [$p = 0,035$ e $p = 0,183$, respectivamente]. Na Semana 44, as reduções médias nas pontuações de IBDQ desde a linha de base de manutenção foram significativamente menores nos grupos de dose de ustequinumabe q12s e q8s (-8,9 [43,08] *versus* -9,9 [34,83], respectivamente) em comparação com o grupo placebo (-21,5 [39,26] $p < 0,001$ e $p = 0,003$, respectivamente). Esses resultados indicam que os pacientes que receberam ustequinumabe tiveram maior probabilidade de manter a melhora em seus escores de IBDQ alcançados durante a indução em comparação com pacientes que descontinuaram o tratamento com ustequinumabe.

Para os escores SF-36 PCS e MCS, ambos os grupos de dose de ustequinumabe q8s e q12s tiveram proporções significativamente maiores de pacientes com uma melhora clinicamente significativa [≥ 5 pontos]. Uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo ustequinumabe q8s alcançou melhora clinicamente significativa na PCS do que no grupo placebo [52,1% *versus* placebo, 34,7%; $p = 0,008$], e uma proporção significativamente maior de pacientes nos grupos de dose de ustequinumabe q8s e q12s alcançaram uma melhora clinicamente significativa em MCS do que o grupo placebo na Semana 44 (47,9% e 46,7%, respectivamente, *versus* placebo, 28,9%; $p = 0,003$ e $p = 0,005$, respectivamente).

Em conclusão, o tratamento com ustequinumabe melhorou o estado geral de saúde e a QVRS após uma única infusão intravenosa em pacientes com DC ativa moderada a grave. As melhorias foram mais bem mantidas particularmente com ustequinumabe 6 mg/kg e com ustequinumabe 90 mg subcutâneo a cada 8 ou 12 semanas em comparação com placebo. Esses resultados refletem a eficácia em resultados clínicos e biomarcadores inflamatórios relatados anteriormente.

Rutgeerts e cols. (2018) – Análise de cicatrização endoscópica (84)

O objetivo do estudo foi avaliar a capacidade do ustekinumabe induzir cicatrização endoscópica de mucosas em pacientes com doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave.

Método

Foi realizado um subestudo de endoscopia de 334 pacientes com DC, grave ou moderada, que haviam participado de 3 estudos randomizados controlados de fase III para determinar a segurança e eficácia da terapia de indução e manutenção com ustekinumabe. Todos os pacientes foram submetidos à colonoscopia no início e na semana 8 dos estudos de indução e na semana 44 do estudo de manutenção. Os pacientes foram randomizados conforme descrito anteriormente nos estudos UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI. Foram analisados dados de pacientes com úlcera em pelo menos um segmento no início dos estudos de indução.

O desfecho primário do estudo foi a alteração na pontuação de atividade endoscópica simplificada para doença de Crohn (SES-CD), desde o início, na semana 8 e na eficácia da terapia de manutenção. Os principais desfechos secundários foram a alteração da linha de base em SES-CD na semana 44, cicatrização da mucosa na semana 44 e cicatrização da mucosa na semana 8 da indução. Outros desfechos secundários avaliados na semana 8 de indução e semana 44 de manutenção incluíram resposta endoscópica, remissão endoscópica e melhora endoscópica clinicamente significativa.

A cicatrização da mucosa foi definida como a ausência completa de qualquer ulceração da mucosa entre os pacientes que apresentavam ulceração em pelo menos um segmento ileocolônico na linha de base da indução. A resposta endoscópica foi definida como uma redução de $\geq 50\%$ da linha de base da indução na pontuação SES-CD. A remissão endoscópica foi definida como uma pontuação SES-CD total de ≤ 2 . A melhora endoscópica clinicamente significativa foi definida como uma redução da linha de base da indução na SES-CD marca ≥ 3 pontos.

Resultados

No total, 334 dos 1.409 pacientes nos estudos de indução foram incluídos, incluindo 142 pacientes no UNITI-1 e 192 pacientes no UNITI-2. Dos 334 pacientes inscritos, 289 (86,5%) tinham dados de endoscopia avaliáveis (ou seja, pelo menos 1 segmento ileocolônico avaliado) no início do estudo, e 252 de 289 (87,2%) apresentavam ulcerações ou preencheram os critérios de elegibilidade SES-CD da linha de base (SES-CD ≥ 3).

Para a população de manutenção, 70 pacientes foram randomizados (placebo, n= 24; ustekinumabe, n= 47) e participaram do subestudo de endoscopia. As características

demográficas e basais da doença, o uso concomitante de medicamentos e a gravidade endoscópica dos pacientes na população de manutenção randomizada do subestudo de endoscopia foram semelhantes aos da população geral de manutenção randomizada.

A proporção de pacientes avaliáveis com ulcerações iniciais foi semelhante entre os estudos de indução (89,9% no UNITI-1 e 85,3% no UNITI-2). Uma proporção ligeiramente maior desses pacientes na população de análise veio da UNITI-2 *versus* UNITI-1 (57,5% e 42,5%, respectivamente).

A melhora endoscópica clinicamente significativa (ou seja, redução de ≥ 3 pontos no SES-CD desde o início) na semana 8 de indução foi alcançada em uma proporção significativamente maior de pacientes no grupo ustequinumabe (47,7%) do que no grupo placebo (29,9%; $p = 0,005$). A mediana de alteração no escore SES-CD na semana 8 da indução foi significativamente maior no grupo ustequinumabe 6mg/kg do que no grupo placebo ($-2,8$ *versus* $-0,7$, $p = 0,012$) com um efeito do tratamento entre os grupos de 2,1 pontos (IC 95%, 0,8–3,4). Dentro de cada estudo de indução, a mediana de alteração da linha de base em SES-CD na semana 8 foi maior no grupo ustequinumabe do que no grupo placebo, consistente com a análise de indução integrada.

A taxa de resposta endoscópica na semana 44 de manutenção foi numericamente maior no grupo ustequinumabe (17,4%) do que no grupo placebo (4,2%; $p = 0,151$). A taxa de remissão endoscópica na semana 44 de manutenção foi numericamente maior no grupo ustequinumabe do que no grupo placebo (10,9% *versus* 4,2%; $p = 0,656$).

A proporção de pacientes com cicatrização da mucosa na semana 44 foi maior no grupo ustequinumabe (13,0%) do que no grupo placebo (4,2%; $p = 0,409$). Quando avaliadas pela dose de manutenção, as taxas de cicatrização da mucosa foram numericamente maiores para pacientes randomizados para manutenção de ustequinumabe 90 mg SC a q8s (17,2%) ou 90 mg SC a q12s (5,9%) do que para placebo (4,2%; $p = 0,204$ e $p = 1,00$, respectivamente). Consistente com as observações feitas na análise de subgrupo por dose de manutenção para a mudança da linha de base em SES-CD na semana 44 de manutenção, foi observado um potencial efeito da dose.

Em conclusão, este estudo fornece evidências da eficácia do ustequinumabe para induzir a cicatrização endoscópica. Os resultados foram robustos nas análises de sensibilidade e consistentes nas análises de subgrupo por estudo de indução e dose. O ustequinumabe,

portanto, demonstra a capacidade de reduzir a inflamação endoscópica de mucosas de pacientes com DC ativa moderada a grave.

5.11 Avaliação do risco de viés

O julgamento de risco de viés metodológico dos estudos clínicos selecionados para os desfechos de resposta clínica, remissão clínica, EAs, QVRS e cicatrização de mucosa foram realizados usando a ferramenta RoB 2.0, conforme Diretriz do MS para PTC (76). Foram avaliados 5 domínios sendo: Risco de viés no processo de randomização, risco de viés devido a desvio nas intervenções pretendidas, risco de viés devido a dados faltantes do desfecho, risco de viés na mensuração do desfecho e risco de viés na seleção do resultado reportado. Dessa maneira, concluiu-se que o risco de viés metodológicos para os estudos é baixo conforme demonstrado na Tabela 17.

Importante destacar que os pacientes foram randomizados usando o processo de randomização em blocos permutados com estratificação para os principais fatores prognósticos. Com isso, o risco de viés foi considerado baixo na maioria dos critérios da ferramenta Cochrane (78).

O desfecho de QVRS e cicatrização de mucosa são desfechos exploratórios. A QVRS é reportada pelo paciente, porém, por estes não terem o conhecimento sobre a intervenção administrada, interpretamos que não houve influência nos resultados do desfecho, resultando em um baixo risco de viés. A avaliação completa é apresentada no **Error! Reference source not found..**

Tabela 17. Critérios do Risco de Viés Geral.

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
UNITI-1	Ustequinumabe	Placebo	Remissão clínica	1							Low risk
UNITI-1	Ustequinumabe	Placebo	Resposta clínica	1							Some concerns
UNITI-1	Ustequinumabe	Placebo	EAs	1							High risk
UNITI-2	Ustequinumabe	Placebo	Remissão clínica	1							
UNITI-2	Ustequinumabe	Placebo	Resposta clínica	1							D1 Randomisation process
UNITI-2	Ustequinumabe	Placebo	EAs	1							D2 Deviations from the intended interventions
IM-UNITI	Ustequinumabe	Placebo	Remissão clínica	1							D3 Missing outcome data
IM-UNITI	Ustequinumabe	Placebo	Resposta clínica	1							D4 Measurement of the outcome
IM-UNITI	Ustequinumabe	Placebo	EAs	1							D5 Selection of the reported result
Sands	Ustequinumabe	Placebo	QVRS	1							
Rutgeerts	Ustequinumabe	Placebo	Cicatrização endoscópica	1							

EAs, eventos adversos; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde.

5.12 Qualidade da evidência

Os estudos UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI foram conduzidos de acordo com as diretrizes de boas práticas clínicas com um único protocolo para promover a consistência e com medidas tomadas para minimizar possíveis vieses.

A precisão e a confiabilidade dos dados do estudo clínico foram asseguradas pela seleção de investigadores qualificados e um centro de estudo apropriado, revisão dos procedimentos do protocolo com o investigador e pessoal associado antes do estudo se iniciar e por visitas periódicas de monitoramento pelo patrocinador. Além disso, um Comitê de Monitoramento de Dados (DMC) independente foi estabelecido com a responsabilidade de salvaguardar os interesses dos participantes do estudo.

Os procedimentos de randomização nos estudos foram realizados com sucesso, de modo que as características basais dos pacientes randomizados foram bem equilibradas entre os grupos de tratamento. Houve poucas desistências nos estudos, e as retiradas dos pacientes foram contabilizadas com métodos de censura padrão predefinidos. Os pacientes e investigadores permaneceram cegados durante todo o estudo, e todas as avaliações dos desfechos foram conduzidas de acordo com a metodologia validada pelo estudo e foram baseadas na análise por intenção de tratar (ITT).

Embora o estudo fosse formalmente controlado por placebo, mais de 70% dos pacientes receberam tratamentos concomitantes com corticosteroides e imunossupressores e, portanto, os grupos de placebo representam a terapia convencional conforme utilizada na prática clínica e inseridos na pergunta de pesquisa.

Desta forma a avaliação de qualidade e magnitude do efeito, ou seja, a certeza da evidência, foi realizada pela ferramenta GRADE de acordo com a lista de verificação recomendada pela CONITEC para os ECR e apresentada no Quadro 1.

A certeza da evidência foi considerada alta para todos os desfechos clínicos: resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa e QVRS. Para o desfecho de segurança a qualidade da evidência foi classificada como moderada, devido um amplo intervalo de confiança, que demonstra que não há diferença significativa entre *ustequinumabe versus* placebo $\pm$ tratamento convencional. Por regra, esse critério é usado para rebaixar em um nível a qualidade da evidência. No contexto de eficácia, onde é importante demonstrar uma diferença significativa *versus* o comparador, essa regra é útil, porém no contexto de segurança, comprovar

que não existe diferença significativa entre o braço experimental e o braço placebo é considerado um benefício para o tratamento em estudo.

Quadro 1. Confiança geral da evidência por meio do GRADE

Avaliação de confiança							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da Evidência	Importância
Nº de Estudos	Desenho do estudo	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras Considerações	Ustequinumabe	Placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		
Resposta clínica - UNITI-1 (follow-up: median 6 weeks)												
1	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	84/249 (33,7%)	53/247 (21,5%)	RR 1,57 (1,17 a 2,11)	122 mais por 1.000 (de 36 mais para 238 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICA
Remissão clínica - UNITI-1 (follow-up: median 6 weeks)												
1	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	46/249 (18,5%)	22/247 (8,9%)	RR 2,07 (1,28 a 3,34)	95 mais por 1.000 (de 25 mais para 208 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICA
Resposta clínica - UNITI-2 (follow-up: median 6 weeks)												
1	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	116/209 (55,5%)	60/209 (28,7%)	RR 1,93 (1,51 a 2,47)	267 mais por 1.000 (de 146 mais para 422 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICA
Remissão clínica - UNITI-2 (follow-up: median 6 weeks)												
1	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	73/209 (34,9%)	37/209 (17,7%)	RR 1,97 (1,40 a 2,79)	172 mais por 1.000 (de 71 mais para 317 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICA

Avaliação de confiança							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da Evidência	Importância
Nº de Estudos	Desenho do estudo	Risco de Viés	Inconsistência	Evidência Indireta	Imprecisão	Outras Considerações	Ustequinumabe	Placebo	Relativo (95% IC)	Absoluto (95% IC)		

Remissão clínica - IM-UNITI (follow-up: median 44 weeks)

1	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	131/257 (51,0%)	47/131 (35,9%)	RR 1,42 (1,10 a 1,84)	151 mais por 1.000 (de 36 mais para 301 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICA
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

Resposta clínica - IM-UNITI (follow-up: median 44 weeks)

1	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	151/257 (58,8%)	58/131 (44,3%)	RR 1,33 (1,07 a 1,65)	146 mais por 1.000 (de 31 mais para 288 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICA
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------	----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

Eventos Adversos Graves (follow-up: median 8 weeks)

2	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Sério ^a	Nenhum	24/456 (5,3%)	27/453 (6,0%)	RR 0,88 (0,52 a 1,51)	7 menos por 1.000 (de 29 menos para 30 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICA
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------	---------------	---------------------------------	--	------------------	---------

Eventos Adversos Grave (follow-up: median 44 weeks)

1	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Sério ^a	Nenhum	29/264 (11,0%)	20/133 (15,0%)	RR 0,73 (0,43 a 1,24)	41 menos por 1.000 (de 86 menos para 36 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICA
---	-----	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	----------------	----------------	---------------------------------	---	------------------	---------

Cicatrização endoscópica (follow-up: median 8 weeks)

3	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	74/155 (47,7%)	29/97 (29,9%)	RR 1,60 (1,13 a 2,26)	179 mais por 1.000 (de 39 mais para 377 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	---------------	---------------------------------	---	--------------	------------

Qualidade de vida relacionada à saúde (follow-up: median 20 weeks)

3	ECR	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Não Sério	Nenhum	A ferramenta IBDQ demonstrou que a QVRS foi melhorada durante o tratamento para os pacientes. No estudo UNITI-1 pacientes que usaram a dosagem de ustequinumabe de 6mg/kg demonstraram uma melhora de 54,8% (p<0,001) e no UNITI-2 melhora clinicamente significativa de 68,1% (p<0,001) para o grupo de ustequinumabe 6 mg/kg. Assim como o estudo de manutenção no grupo q12s (p=0,035). Para o score MCS com ≥50 pontos, no estudo UNITI-1, 19,3% dos pacientes atingiram esse desfecho, porém não houve diferença significativa para o grupo de ustequinumabe 6mg/kg, comparado a 15,4% no grupo placebo. No estudo UNITI-2 o grupo de ustequinumabe 6mg/kg demonstrou melhora significativa de 28,7% versus 18,3% no grupo placebo (p=0,035) e para o estudo de manutenção ambos os grupos de dose de ustequinumabe q8s (p=0,009) e q12s (p=0,014) tiveram proporções significativamente maiores de pacientes com uma melhora clinicamente significativa.			⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---	--	--	--------------	------------

a. Amplo intervalos de confiança
ECR: Estudo clínico randomizado; **IC:** intervalo de confiança; **HR:** hazard Ratio; **RR:** risk ratio.

5.13 Discussão das evidências clínicas

Nos estudos clínicos de fase 3 (UNITI I, II e IM-UNITI) onde avaliaram o perfil de eficácia e segurança do ustequinumabe, foi demonstrado que, em pacientes com DC ativa moderada a grave, o tratamento com ustequinumabe provou ser altamente eficaz em alcançar resposta clínica e remissão nos estágios de indução e manutenção em pacientes que falharam na terapia convencional ou anti-TNF em comparação com o placebo.

A proporção de indivíduos com uma resposta CDAI ≥ 100 pontos na semana 6 foi significativamente maior nos grupos de ustequinumabe 6 mg/kg (33,7%) e 130 mg (34,3%) em comparação com o placebo (21,5%; $p = 0,003$ e $p = 0,002$, respectivamente). Como resultado do estudo UNITI-2, as proporções de indivíduos com uma resposta de CDAI ≥ 100 pontos na semana 6 foram significativamente maiores nos grupos ustequinumabe 6 mg/kg (55,5%) e 130 mg (51,7%) do que no grupo placebo (28,7%, $p < 0,001$ para ambas as comparações).

A remissão foi induzida na semana 8 em uma proporção significativamente maior em pacientes tratados com ustequinumabe (6 mg/kg) no estudo UNITI-1 em 20,9% do que com placebo que obteve 7,3% em UNITI-1. No estudo UNITI-2 ustequinumabe apresentou resultado de 40,2% *versus* 19,6% do grupo tratado com placebo.

No estudo de manutenção IM-UNITI, os resultados demonstraram remissão clínica até a semana 152 em ambos os grupos de tratamento com ustequinumabe de 53,1% a 43,0% e 48,8% a 38,0% nos grupos q8s e q12s, respectivamente. O estudo IM-UNITI demonstrou também remissão livre de corticosteroides na semana 252 de 89,5% para o grupo tratado com ustequinumabe q12s e 93,3% q8s em comparação com o grupo placebo ($p < 0,01$) em pacientes que falharam com terapia anti-TNF ou terapia convencional.

Após 5 anos de acompanhamento, foi possível confirmar a segurança e eficácia de ustequinumabe com dados cumulativos dos estudos UNITI/IM-UNITI, onde ustequinumabe foi administrado em 90 mg SC a cada 12 semanas e a cada 8 semanas. As proporções de pacientes que apresentaram pelo menos um EA ou EAG foram semelhantes entre os grupos ustequinumabe e placebo em todos os estudos incluídos, demonstrando a segurança do medicamento nessa população.

Todos os pacientes inscritos no UNITI-1 e UNITI-2 tiveram a opção de se inscrever no IM-UNITI. Um grupo adicional de pacientes de interesse para esta avaliação de tecnologia são os pacientes que não conseguiram obter resposta clínica (conforme definição do estudo) à infusão

de indução IV de ustequinumabe, mas que passaram a receber ustequinumabe SC na Semana 0 de IM-UNITI (8 semanas após o início do tratamento), pois este grupo de pacientes fornece dados de acordo com a dosagem licenciada para ustequinumabe na DC. Nesta coorte, as taxas de resposta clínica e remissão clínica foram pelo menos tão altas quanto as observadas em pacientes que obtiveram resposta clínica após a primeira dose de ustequinumabe (IV). Além disso, o estudo IM-UNITI forneceu dados para apoiar o aumento da dose para pacientes sem resposta adequada ao ustequinumabe 16 semanas após o início do tratamento, o que também se reflete na dosagem aprovada pela Anvisa para ustequinumabe na DC.

Foi demonstrado que o ustequinumabe oferece resultados clinicamente e estatisticamente significativos, tanto na fase de indução da remissão quanto na fase de manutenção em indivíduos com DC de atividade moderada a grave, incluindo aqueles que eram refratários à terapia convencional e anti-TNF. Quase 60% dos pacientes randomizados para tratamentos de manutenção com ustequinumabe em IM-UNITI responderam na semana 44, enquanto 44% daqueles designados para placebo alcançaram resposta clínica. A comparação versus placebo foi estatisticamente significativa para ambos os regimes de ustequinumabe.

Os resultados da avaliação do risco de viés dos estudos mostraram um baixo risco de viés em todos os domínios avaliados. A avaliação feita pelos especialistas que desenvolveram este PTC consideraram a qualidade alta, por meio do GRADE, em todos os desfechos clínicos avaliados: resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa e QVRS. Esta avaliação é corroborada pelas avaliações feitas pela Organização Europeia de Crohn e Colite (ECCO) (16) e pela *American College of Gastroenterology* (ACG) (44), onde qualificaram como alto nível de evidência (Figura 8). Para o desfecho de EAs graves, devido ao amplo intervalo de confiança apresentado no resultado dos estudos clínicos que demonstrou não haver diferença significativa entre placebo ± tratamento convencional *versus* ustequinumabe, por regra foi realizado um *downgrade* do nível da evidência por imprecisão, e a qualidade foi avaliada como moderada. Porém, por estarmos comparando um novo tratamento em comparação à placebo, não apresentar diferença significativa se torna favorável para a intervenção avaliada.

Levando em consideração as evidências apresentadas neste PTC, pode-se concluir que o ustequinumabe atende a uma necessidade médica atual não atendida, fornecendo uma opção de tratamento adicional para pacientes com DC ativa moderada a grave com um novo mecanismo de ação que pode induzir e manter a resposta e remissão clínica e, como consequência, melhorar a QVRS do paciente, ao mesmo tempo em que fornece um esquema de dosagem minimamente invasivo.

6. MODELO ECONÔMICO

6.1 Análise de custo-utilidade

Objetivo

Avaliar a relação entre custo e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) de ustequinumabe e medicamentos sintéticos, chamados de tratamento convencional, atualmente disponíveis no SUS para DC moderada a grave: azatioprina, prednisona, metilprednisolona e metotrexato.

População alvo

População adulta diagnosticada com DC ativa moderada a grave que falharam ao anti-TNF.

Horizonte temporal

Por se tratar de uma doença crônica e progressiva e considerando-se que o paciente entraria na simulação com 42 anos, conforme análise conduzida a partir de dados do DATASUS para pacientes iniciando tratamento para DC (86), foi utilizado um horizonte temporal equivalente a *lifetime*, de 50 anos, a fim de se avaliar adequadamente os benefícios dos medicamentos a longo prazo.

Perspectiva da análise

A perspectiva adotada foi a do sistema de saúde público brasileiro como pagador. Sendo assim, foram incluídos os custos diretos cobertos pelo SUS.

Intervenção e Comparador

A intervenção avaliada nesta análise é o ustequinumabe em monoterapia, enquanto o comparador seria o tratamento convencional (azatioprina, prednisona, metilprednisolona e metotrexato). Tal escolha foi feita com base na recomendação do PCDT de DC de que o medicamento anti-TNF seja suspenso caso não haja resposta ao tratamento após 2 ou 3 doses, a depender da presença de fístula (43). Sendo assim, as opções de tratamento remanescentes seriam os medicamentos sintéticos, que buscam minimizar os sintomas da doença.

Desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (87).

Desfechos

Seguindo as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (87), o desfecho de saúde considerado foi o AVAQ.

A diferença de custo e efetividade entre intervenção e comparador foi definida através da equação de razão de custo-efetividade incremental (RCEI, do inglês *incremental cost-effectiveness ratio [ICER]*) descrita abaixo:

$$RCEI = \frac{CUSTO_{ustequinumabe} - CUSTO_{comparador}}{Efetividade_{ustequinumabe} - Efetividade_{comparador}}$$

Estrutura do modelo

O modelo foi dividido em duas partes: enquanto a fase de indução foi modelada por uma árvore de decisão, a fase de manutenção foi representada por um modelo de Markov. Os estados de saúde considerados no modelo foram: remissão, doença leve, doença moderada a grave, cirurgia (colectomia), e remissão e complicações pós-cirúrgicas. Esta configuração é a mesma utilizada no relatório 480 da CONITEC (88) para retocolite ulcerativa, doença inflamatória intestinal assim como a DC.

Os pacientes entram no modelo com doença moderada a grave e passam a fazer tratamento com uestequinumabe ou com tratamento convencional. Aqueles que respondem ao tratamento na indução seguem com o mesmo medicamento na fase de manutenção, representada por um modelo de Markov, e movendo-se entre os estados de saúde de acordo com as probabilidades de transição de estado calculadas a partir do estudo UNITI-I (79).

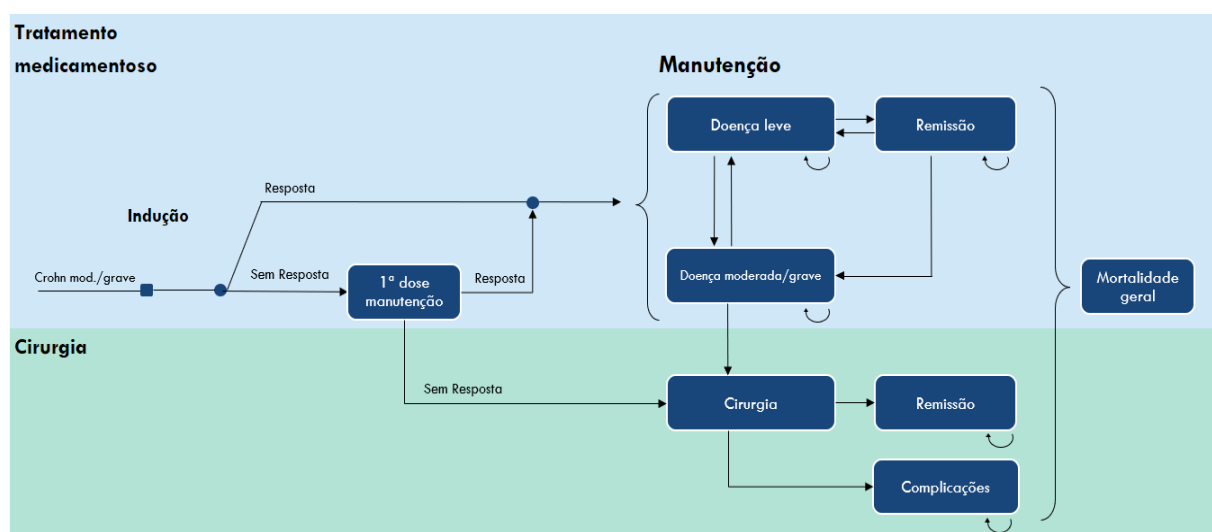
Entretanto, os pacientes que não responderam à indução puderam receber uma dose de manutenção, ou seja, aqueles que não responderam à indução com uestequinumabe puderam receber uma dose de manutenção de uestequinumabe e aqueles que não responderam à indução

com o tratamento convencional puderam receber uma dose de manutenção do tratamento convencional. Essa possibilidade foi considerada no modelo pois no estudo UNITI-I, dentre os pacientes que não responderam à indução com ustekinumabe, 22,76% obtiveram resposta tardia após receberem a primeira dose de manutenção (79); embora não existam evidências de resposta tardia ao se tratar o paciente com medicamentos convencionais, a premissa de que os pacientes não respondedores à indução pudessem receber uma dose de manutenção foi mantida no braço comparador para que se mantivesse a consistência entre as duas terapias analisadas. Os pacientes que não responderam nem à indução nem à primeira dose manutenção seguiram diretamente para a cirurgia.

Considerou-se que os pacientes que seguiriam para cirurgia interromperiam o tratamento farmacológico previamente. Esses pacientes podem permanecer livres de complicações, o que configuraria o estado de remissão pós-cirurgia, ou podem apresentar complicações como sepse, no estado de complicações pós-cirurgia. Considera-se também que os pacientes podem fazer apenas uma cirurgia e, após essa etapa, permaneceriam nos estados de remissão ou complicações pós-cirúrgicas durante o restante do horizonte temporal, conforme mostrado na Figura 22.

O horizonte temporal na árvore de decisão e a duração de um ciclo em ambos os modelos foi de 4 semanas. Já o horizonte temporal para o modelo de Markov foi de 50 anos, por se tratar de uma doença crônica. Não foram modelados tratamentos subsequentes, nem uma possível terceira linha de imunobiológicos, em caso de falha da terapia analisada.

Figura 22. Estrutura do modelo de custo-utilidade.



A população do modelo consiste em pacientes que falharam ao tratamento com anti-TNF. O peso médio considerado foi de 68,2 kg, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE) de peso médio de homens e mulheres e suas respectivas proporções no Brasil (89,90), e a idade de entrada no modelo foi de 42 anos, de acordo com análise conduzida a partir de dados do DATASUS (86).

Por se tratar de uma doença crônica, foi considerada a tábua de mortalidade por faixa etária do IBGE (91) como taxa de mortalidade no modelo, sendo que as probabilidades de morte por idade foram extrapoladas para 4 semanas (um ciclo), mesmo após os 80 anos, idade limite de mensuração da tábua de mortalidade do IBGE. Todos os pacientes, em qualquer estado, estavam sujeitos à tal probabilidade de morte., com exceção apenas do estado de cirurgia, cuja probabilidade de morte é constante e específica deste estado.

Não foi considerada a possibilidade de o paciente em tratamento com ustekinumab passar por otimização de dose, embora isso seja possível de acordo com posologia em bula. Tal consideração foi feita pois o paciente com dose otimizada, de acordo com estudo UNITI-I, poderia ter melhores respostas clínicas do que aquele sem dose otimizada (79). Sendo assim, a inclusão dessa variável no modelo poderia penalizar o medicamento em termos de custo, mas não estaria representando seu valor clínico real uma vez que as probabilidades de transição de estado para o modelo Markov foram calculadas com base em pacientes com dose padrão. De qualquer maneira, essa variável foi incluída na análise de sensibilidade determinística.

Mensuração de parâmetros

O peso médio do paciente foi calculado com base em dados da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2008, último dado de mediana de peso por faixa etária publicado pelo IBGE (89). Considerando-se as faixas etárias a partir de 35 anos, que englobam a idade de entrada no modelo, obteve-se uma média de peso de 71,88 kg para homens e 63,36 kg para mulheres. Já a proporção de homens e mulheres na população brasileira foi considerada como sendo de 49,9% e 50,1%, respectivamente, de acordo com a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua de 2021 do IBGE (90). Sendo assim, o peso médio ponderado do paciente no modelo é de 68,2 kg.

Os pacientes que não apresentassem resposta clínica ao tratamento por 16 semanas consecutivas durante a manutenção, período de tempo usado no estudo UNITI-I para identificar falha ao tratamento (79), estariam sujeitos a uma probabilidade de 23,5% (92) de seguirem para o estado de cirurgia.

No estado de cirurgia há uma probabilidade de morte específica de 1,5%, retirada do estudo de De Silva e cols. (2011) (63), que avaliou especificamente as complicações e mortalidade após procedimento de colectomia em 666 pacientes em um período de 13 anos. Entende-se que essa taxa se refere apenas à probabilidade de morte decorrente diretamente da cirurgia, como falha médica ou reação adversa do paciente.

Como comentado na seção “Estrutura do modelo”, uma vez que o paciente chega à etapa de cirurgia, ele encerra o tratamento farmacológico e pode passar apenas para os estados de remissão ou complicações pós-cirúrgicas. Ainda segundo De Silva e cols. (2011) (63), 27% dos pacientes que fazem colectomia apresentam algum tipo de complicação de classificação Clavien II ou superior após o procedimento, ou 27,41% se excluirmos a complicação de morte de 1,5% (conforme comentado anteriormente), restando 72,59% de pacientes que seguiriam para o estado de remissão pós-cirúrgica. Apenas as complicações com Clavien igual ou superior a II foram usadas no modelo pois elas representam complicações que necessitam de transfusão sanguínea, tratamento com antibióticos e intervenção cirúrgica, procedimentos geralmente feitos para tratamento de sepse, a principal complicação considerada nesta análise.

No estado de complicações pós-cirúrgicas foi considerada então uma probabilidade de morte específica para a sepse, que seria de 24,4% para um período de 30 dias, conforme revisão sistemática e meta-análise conduzida por Bauer e cols. (2020) (64); ajustando-se esse valor através de uma distribuição exponencial, a mortalidade por sepse em 28 dias, ou 1 ciclo do modelo, seria de 22,98%. Vale ressaltar que a descrição das complicações Clavien IV se encaixaria mais nos casos de choque séptico, cuja taxa de mortalidade é superior à da sepse (34,7% em 30 dias) (64), porém optou-se por seguir apenas com a mortalidade da sepse de maneira conservadora.

Além disso, durante toda a simulação e para todos os estados de saúde, é válida a tábua de mortalidade geral da população por idade, que foi obtida do IBGE com dados de 2021 (91).

Por fim, foi conduzida uma análise com base em dados do DATASUS (86) para que se pudesse obter a idade de entrada do paciente no modelo, bem como os *market shares* dos medicamentos atualmente usados no SUS e o custo de hospitalização, parâmetros que serão posteriormente apresentados neste dossiê.

Os dados foram extraídos da base de medicamentos do DATASUS (AM), de medicamentos, e pacientes com entradas inconsistentes de sexo, CID-10 do diagnóstico principal e idade foram desconsiderados. Além disso, os critérios de elegibilidade foram:

- Pacientes com 18 anos de idade ou mais;
- Pacientes com pelo menos um registro com diagnóstico principal de DC (CID-10 K50X);
- Pacientes com a primeira dispensação de medicamento entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021.

Por fim, para garantir que os pacientes remanescentes estavam de fato iniciando tratamento medicamentoso para DC entre 2017 e 2021, foram também observados dados entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016. Os pacientes que também apresentaram registro de dispensação no período entre janeiro de 2014 e dezembro de 2016 foram classificados como pacientes em tratamento e foram removidos da análise.

A partir desta análise, identificou-se que a média de idade de entrada do paciente com DC no SUS seria de 42 anos.

Dados clínicos

Indução

Para a fase de indução, na qual os pacientes entram com doença moderada a grave e iniciam tratamento medicamentoso, foram consideradas as seguintes possíveis resultados:

- Remissão (pontuação CDAI menor que 150);
- Resposta (redução de 100 pontos CDAI ou mais, porém com CDAI total ainda superior a 150 pontos);
- Sem resposta (sem mudança na pontuação CDAI; piora na pontuação CDAI; ou melhora na pontuação CDAI, porém não o suficiente para mover o paciente para outro estado de saúde).

A mediana de *odds ratio* entre ustekinumabe e placebo (ou terapia convencional), calculado com base no estudo UNITI-I, foi de 1,87 (IC 95%, 1,26 a 2,80) para resposta e de 2,34 (IC 95%, 1,37 a 4,08) para remissão, considerando-se o tempo de avaliação de 6 semanas (79). A partir desses dados e da análise de dados a nível paciente do estudo UNITI-I (considerando-se apenas pacientes que permaneceram durante toda a avaliação no braço placebo) foi possível calcular as probabilidades de resposta e remissão para ustekinumabe e tratamento convencional na indução, conforme mostrado na tabela abaixo. Vale ressaltar que o estudo UNITI-I foi conduzido em uma população que especificamente já falhou ao tratamento com anti-TNF, a mesma população analisada neste modelo; sendo assim, os dados clínicos usados para

cálculo das probabilidades de transição de estado refletem especificamente as taxas de resposta e remissão da população aqui avaliada.

Tabela 18. Probabilidades de transição do modelo de árvore de decisão para a fase de indução.

Indução	Resposta	Remissão
Tratamento convencional	12,6%	8,9%
Ustequinumabe	15,2%	18,6%

Fonte: Informação a nível paciente do estudo UNITI-I (79).

Resposta tardia

Conforme mencionado na sessão Estrutura do modelo, pacientes que não responderam à indução na simulação poderiam receber uma dose de manutenção do mesmo medicamento que utilizaram na indução. No caso de ustequinumabe, conforme mostrado no estudo UNITI-I, considerou-se que dentre os pacientes que não responderam à indução 22,76% iriam obter resposta tardia após receberem a primeira dose de manutenção, enquanto outros 18,62% entrariam em remissão (79). Já no caso do tratamento convencional, como não foi observada resposta tardia no braço placebo do estudo UNITI-I, considerou-se que as probabilidades de resposta e remissão do primeiro ciclo de manutenção seriam as mesmas que no restante da simulação de Markov para esse braço de tratamento específico, apenas para que se mantivesse a consistência entre os dois braços analisados.

Manutenção

Durante o decorrer do estudo IM-UNITI, a cada visita feita aos pacientes eles eram classificados como estando em um dos três estados de saúde mutuamente exclusivos: resposta, remissão ou doença moderada a grave (79). A definição de cada um dos estados é explicada abaixo:

- Remissão: pontuação CDAI menor que 150;
- Resposta: CDAI total superior a 150 pontos e inferior a 220;
- Doença moderada a grave: CDAI total superior a 220 e inferior a 450.

A partir dessas informações a nível paciente foi possível construir a tabela abaixo, com as probabilidades de transição de estado entre as visitas médicas (4 semanas) para os pacientes que permaneceram em tratamento com placebo durante todo o tempo de acompanhamento. Vale ressaltar que foram considerados apenas os pacientes do estudo IM-UNITI provenientes do

estudo UNITI-I, que já haviam falhado a anti-TNFs previamente, de modo que os dados clínicos aqui apresentados refletem as taxas de resposta e remissão da população especificamente analisada neste modelo.

Tabela 19. Probabilidades de transição entre visitas médicas do estudo IM-UNITI (a cada 4 semanas) para pacientes no braço placebo.

De/para	Doença moderada a grave	Resposta	Remissão
Doença moderada a grave	88,62%	2,44%	8,94%
Resposta	25,00%	49,04%	25,96%
Remissão	12,80%	9,00%	78,20%

Fonte: Informação a nível paciente do estudo UNITI-I (79).

Usando a matriz de transição para placebo acima foi possível calcular a matriz de transição para ustequinumabe a partir da estimativa de efeito em 44 semanas de *follow up* do estudo IM-UNITI (79). As probabilidades de transição de estado para a fase de manutenção são apresentadas na tabela abaixo.

Tabela 20. Probabilidades de transição do modelo de Markov para a fase de manutenção.

De/Para	Resposta	Remissão	Doença moderada/grave
Tratamento convencional			
Resposta	49,04%	25,96%	25,00%
Remissão	9,00%	78,20%	12,80%
Doença moderada/grave	2,44%	8,94%	88,62%
Ustequinumabe			
Resposta	49,80%	26,53%	23,67%
Remissão	8,08%	80,04%	11,88%
Doença moderada/grave	2,32%	9,71%	87,97%

Manutenção após 1 ano de tratamento

Depois de um ano em tratamento, os dados indicam que a manutenção da resposta com o tratamento biológico é melhor do que durante o primeiro ano. Ou seja, os pacientes que ainda estão em tratamento em um ano apresentam uma taxa menor de perda de resposta do que as taxas relatadas antes de um ano. Em um estudo com 380 pacientes com DC para estimar a taxa de manutenção da resposta a longo prazo em pacientes que responderam inicialmente à terapia com adalimumabe, Chapparo e cols. (2012) (93) relataram uma incidência geral de perda de resposta para o tratamento com adalimumabe de longo prazo de 18% por paciente/ano versus

12,7% por paciente/ano para pacientes com resposta inicial que estavam em terapia com adalimumabe por mais de 12 meses.

Chaparro e cols. (2012) (93) calcularam que a incidência de perda de resposta anual ao tratamento com adalimumabe seria de 22% para pacientes que falharam a um anti-TNF previamente. Usando essa estimativa, as probabilidades de transição de estado para a fase de manutenção apresentadas acima foram ajustadas para pacientes com 1 ano de tratamento ou mais.

O ajuste foi realizado derivando um coeficiente que reduzia as probabilidades de transição para o estado de saúde sem resposta dos estados de saúde sem resposta, resposta e remissão e calibrando esse coeficiente para a proporção de pacientes ainda em tratamento no ano 2 da população inicial. O coeficiente encontrado foi de 0,7 que reduzia as probabilidades de transição de resposta ou remissão para o estado de saúde de doença moderada a grave e ajustando-se as demais probabilidades, mantidas as devidas proporções, para que a soma se mantivesse em 100%.

As probabilidades de transição para ustekinumabe após 1 ano de manutenção são apresentadas na tabela abaixo.

Tabela 21. Probabilidades de transição do modelo de Markov para ustekinumabe após 1 ano de manutenção.

	Resposta	Remissão	Doença moderada a grave
Resposta	54,4%	29,0%	16,6%
Remissão	8,4%	83,3%	8,3%
Doença moderada a grave	7,4%	31,0%	61,6%

Utilidades

Segundo Malinowski e Kawalec (2016) (94), que realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para dados de utilidade na DC, o estudo de Gregor e cols. (1997) (95), apesar de ter sido publicado em 1997, é a fonte mais abrangente de dados de serviços públicos para a avaliação da qualidade de vida em pacientes com DC e revela a escassez de dados de utilidade publicados para essa doença específica. Sendo assim, os valores de utilidade publicados por Gregor e cols. (1997) (95) foram usados como fonte neste modelo para os estados de remissão, resposta e doença moderada a grave, conforme mostrado na tabela abaixo.

Já para os estados de cirurgia, complicações pós-cirúrgicas e remissão pós-cirúrgica, devido à escassez de dados de utilidade publicados para esses estados na DC, foram assumidas as mesmas suposições e usadas as mesmas fontes que no relatório 480 da CONITEC (88). Apesar de o relatório 480 avaliar a retocolite ulcerativa e não a DC, as doenças são significativamente parecidas, sendo ambas consideradas doenças inflamatórias intestinais, e a cirurgia considerada no relatório 480, assim como nesta avaliação, é a colectomia.(61)

Portanto, assim como no relatório 480, assumiu-se que a utilidade no estado de cirurgia seria a mesma que no estado de doença moderada a grave; já para o estado de remissão pós-cirúrgica, foi usado o dado de Swinburn e cols. (2012)(96); por fim, para que se calculasse a utilidade do estado de complicações pós-cirúrgicas, subtraiu-se a desutilidade de 0,17 do estado de remissão pós-cirúrgica, conforme dado de Arseneau e cols. (2006) (97)

A utilidade de remissão pós-cirúrgica é inferior à dos estados de remissão e resposta, antes da cirurgia, pois esta acarreta impactos significativos à vida do paciente. Segundo estudo que avaliou os impactos da colectomia na vida dos pacientes em até 10 anos após o procedimento, embora 84% dos entrevistados tenham relatado melhora na qualidade de vida em comparação com o status antes da cirurgia, 81% tiveram problemas em pelo menos uma das seguintes áreas: depressão, produtividade no trabalho, restrições na dieta, imagem corporal e função sexual (61) Além disso, apesar de não ter sido considerado neste modelo para reduzir a complexidade da análise, é bastante comum que os pacientes de DC precisem fazer mais de uma cirurgia ao longo da vida. Segundo revisão sistemática e meta-análise conduzida por Frolkis e cols. (2014), o risco de um paciente precisar fazer uma segunda cirurgia em 10 anos é de 35% (60).

Tabela 22. Utilidades por estado de saúde.

Estado de saúde	Utilidade	IC 95%
Remissão	0,88	0,84-0,92
Resposta	0,73	0,71-0,77
Doença moderada grave	0,54	0,5-0,59
Cirurgia	0,54	0,5-0,59
Remissão pós-cirúrgica	0,59	-
Complicações pós-cirúrgicas	0,42	-

Fonte: Gregor e cols, 1997 (95); Swinburn e cols, 2012 (96); Arseneau e cols, 2006 (97)

Uso de recursos

A Tabela 23 apresenta os dados de posologia dos medicamentos envolvidos nesta análise, bem como seus preços.

No caso de ustequinumabe, as doses de indução são intravenosas (de 130 mg por frasco) e podem variar entre 260 mg, para pacientes com até 55 kg; 390 mg, para pacientes entre 56 kg e 85 kg; e 520 mg para pacientes com mais de 85 kg. Considerando-se as complexidades logísticas que tal variação poderia gerar ao sistema, a Janssen-Cilag propõe um programa de solução logística para as doses de indução de ustequinumabe, que serão oferecidas sem custos ao SUS e detalhada no ANEXO 6 desse dossiê.

Essa solução logística também endereça outra incerteza em relação ao uso do ustequinumabe: a de que nem todos os pacientes respondem à fase de indução e nem apresentam resposta tardia, situação que é observada em todos os medicamentos biológicos disponíveis para DC atualmente. Neste caso, deve ser feita a descontinuação do tratamento e o SUS teria nenhum (caso ele descontinue na indução) ou quase nenhum (caso seja feita a tentativa de ter resposta tardia) custo com esse paciente, já que a oferta das doses de indução da medicação não está atrelada à continuação do tratamento de manutenção do paciente.

Já com relação às doses de manutenção, a Janssen-Cilag optou por seguir com a comercialização ao SUS para DC das doses de 45 mg, atualmente já utilizadas para a indicação de psoríase no sistema público. Dessa maneira, o paciente precisaria fazer uso de duas unidades do medicamento por aplicação. Por fim, vale ressaltar que não foi considerada a incidência de ICMS sobre o preço de ustequinumabe, pois esse medicamento foi incluído no Convênio ICMS 97/21 que entrou em vigência em 1º de janeiro de 2022.

Tabela 23. Posologia e preços dos medicamentos.

Medicamento	Posologia	Apresentação	Preço	Fonte
Metilprednisolona	Indução: 1 mg/kg/dia por 28 dias; manutenção: 20 mg/dia.	500 mg IV	R\$ 16,14	Painel de preços
Prednisona	Indução: 1 mg/kg/dia por 28 dias; manutenção: 20 mg/dia.	5 mg oral	R\$ 0,08	Painel de preços
Azatioprina	2,5 mg/kg/dia	50 mg oral	R\$ 0,82	Painel de preços
Metotrexato	25 mg/semana	50 mg intramuscular	R\$ 19,03	Painel de preços

		(25 mg/ml com 2 ml)		
Ustequinumabe	260mg, 390mg ou 520 mg IV na semana 0 (a depender do peso do paciente). 90mg SC na semana 8 e depois a cada 12 semanas. Otimização de dose: 90 mg a cada 8 semanas	130 mg IV	R\$ 0 (Zero)	Preço proposto para incorporação
		45 mg SC	R\$ 3.208,84 (R\$ 6.417,68 por aplicação)	Preço proposto para incorporação

Fonte: Paineis de preços (98) e bulas dos medicamentos (99–103).

Para se obter o custo médio de tratamento no braço comparador (tratamento convencional) foi necessário buscar nas bases do DATASUS (86), conforme análise explicada na sessão Mensuração de parâmetros, os *market shares* dos medicamentos sintéticos para controle de sintomas da DC atualmente preconizados no PCDT: azatioprina, metotrexato e metilprednisolona. A tabela abaixo apresenta as participações de mercado para cada medicamento (de acordo com o número de pacientes em tratamento com cada um deles); vale lembrar que os números não somam 100% pois a busca no DATASUS contemplou todos os pacientes em tratamento para DC, independentemente da linha de tratamento, e além da terapia convencional também são disponibilizados anti-TNFs para essa doença.

Além desses medicamentos sintéticos, também é indicado no PCDT o uso da prednisona, porém neste caso não foi possível obter sua participação de mercado através do DATASUS por se tratar de um componente da assistência básica; sendo assim, assumiu-se que o *market share* da prednisona seria de 11%, conforme estudo de mundo real conduzido no Brasil para doenças inflamatórias intestinais (104). Com isso, foi possível calcular em uma base de 100%, mantendo-se as proporções, quais seriam os *market shares* de cada medicamento dentro do braço de terapia convencional.

Tabela 24. Market shares dos medicamentos sintéticos no SUS.

Market share dos medicamentos no SUS	% no DATASUS	Base 100%
Azatioprina	29,70%	71,81%
Metotrexato	0,56%	1,35%
Metilprednisolona	0,10%	0,24%
Prednisona	11%	26,60%

A partir desses dados, calculou-se que o custo médio no braço comparador seria de R\$ 68,79 para a indução e de R\$ 61,64 por ciclo de manutenção. Já o custo com infusão intravenosa

seria de R\$ 0,63 conforme o código 0301100012 do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimento, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (105).

Com relação ao uso de recursos médicos, os detalhes são apresentados no Anexo 4 e 5. As frequências de utilização de cada recurso foram retiradas do estudo de Wu e cols. (2018) (106), sobre a perspectiva do sistema de saúde do Reino Unido, com exceção apenas dos exames de colonoscopia e colonoscopia de emergência, cujas frequências foram retiradas do relatório 480 da CONITEC (88). Todos os custos foram retirados do SIGTAP (105), cujos códigos de referência também são apresentados no Anexo 4 e 5, com exceção apenas do custo de hospitalização; neste caso foi utilizada a análise dos dados do DATASUS (86) mencionada anteriormente, considerando-se a mediana da coluna Valor Total.

Por fim, os custos do estado de saúde “cirurgia” foram considerados como sendo equivalentes à cirurgia de colectomia total, ou seja, de R\$ 1.403,91, de acordo com o código 407020071 do SIGTAP. Além disso, os custos com complicações pós-cirúrgicas vieram do código 308040015 do SIGTAP e foram de R\$ 199,33 (105).

Os custos totais com recursos médicos por estado de saúde e por ciclo da manutenção são apresentados abaixo.

Tabela 25. Custos totais com recursos médicos por estado de saúde e por ciclo de manutenção.

Custos de exames, consultas, hospitalizações e cirurgia	
Doença leve	R\$ 21,82
Remissão	R\$ 12,88
Doença moderada/grave	R\$ 48,92
Cirurgia	R\$ 1.403,91
Complicações	R\$ 199,33
Remissão Cirurgia	R\$ 12,88

Resultados

A Tabela 26 apresenta os resultados incrementais de custos e AVAQs e os RCEIs em comparação com ustequinumabe.

Tabela 26. Resultados do modelo de custo-utilidade.

Parâmetro	Ustequinumabe	Tratamento convencional
AVAQ	7,99	7,28
Diferença em AVAQ vs ustequinumabe		0,71
Custo	R\$ 104.686,10	R\$ 15.017,98

Diferença em custos vs uestequinumabe		R\$ 89.668,12
RCEI		R\$ 125.765,47

Portanto, o RCEI de uestequinumabe em comparação com o tratamento convencional, igual a R\$ 125,7 mil, está dentro do limiar de custo-efetividade para doenças raras, que seria de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita brasileiro (107) ou R\$138 mil, se considerarmos o dado de 2022 (R\$ 46.154,60) (108).

Análise de sensibilidade

- Análise determinística (ASD)**

Para determinar quais parâmetros tem maior influência no resultado de RCEI do modelo foi conduzida uma análise de sensibilidade determinística. Os valores de cada parâmetro foram variados dentro de seu intervalo de confiança (dados de utilidade para remissão, resposta e doença moderada a grave e taxa de desconto) ou, quando tais dados não estavam disponíveis, em 20% para mais e para menos, respeitando-se os limites no caso de porcentagens.

Por fim, a possibilidade de otimização de dose de uestequinumabe, que não foi incluída no caso base, foi testada nesta análise de sensibilidade com um limite superior de 22% (109) dos pacientes fazendo uso da medicação a cada 8 semanas no período de manutenção.

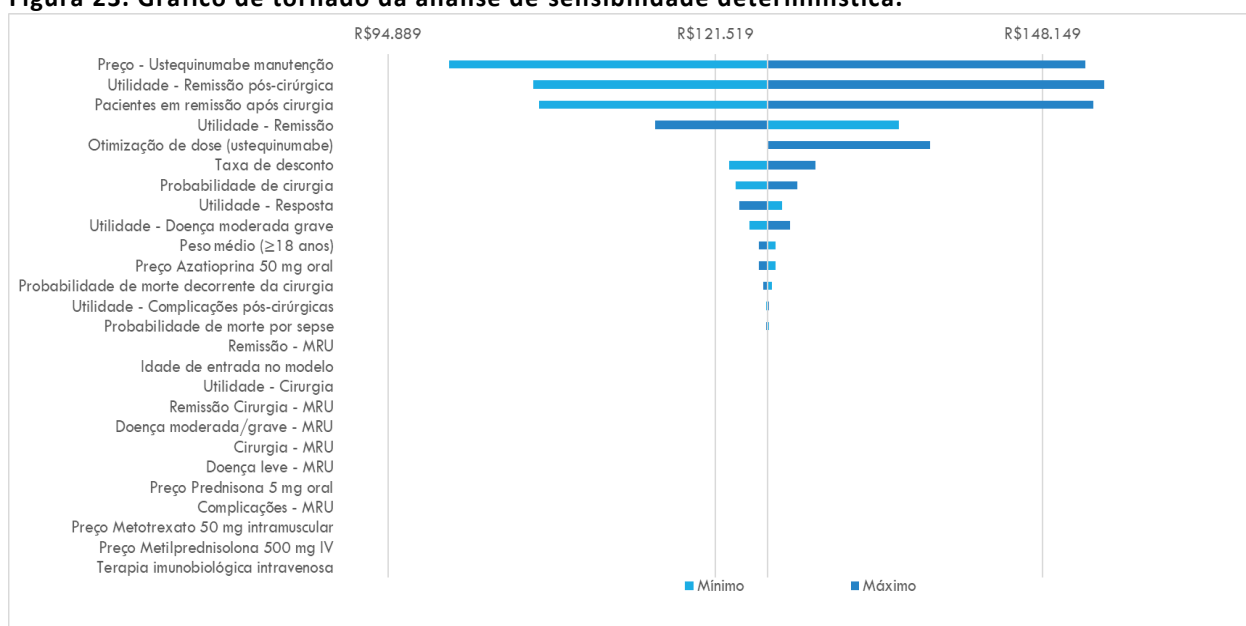
Os valores variados estão apresentados na tabela abaixo, enquanto os resultados são apresentados na Figura 23.

Tabela 27. Parâmetros variados na ASD – RCEI de AVAQ.

Parâmetros	Mínimo	Base	Máximo
Idade de entrada no modelo	33,6	42	50,4
Taxa de desconto	0%	5%	10%
Peso médio (≥18 anos)	57 Kg	71 Kg	85 Kg
Terapia imunobiológica intravenosa	R\$ 0,50	R\$ 0,63	R\$ 0,76
Doença leve – Custo com recursos médicos	R\$ 17,46	R\$ 21,82	R\$ 26,18
Remissão - Custo com recursos médicos	R\$ 10,30	R\$ 12,88	R\$ 15,46
Doença moderada/grave - Custo com recursos médicos	R\$ 39,14	R\$ 48,92	R\$ 58,70
Cirurgia - Custo com recursos médicos	R\$ 1.123,13	R\$ 1.403,91	R\$ 1.684,69
Complicações - Custo com recursos médicos	R\$ 159,46	R\$ 199,33	R\$ 239,20
Remissão Cirurgia - Custo com recursos médicos	R\$ 10,30	R\$ 12,88	R\$ 15,46
Preço Metilprednisolona 500 mg IV	R\$ 12,91	R\$ 16,14	R\$ 19,37
Preço Prednisona 5 mg oral	R\$ 0,06	R\$ 0,08	R\$ 0,10

Parâmetros	Mínimo	Base	Máximo
Preço Azatioprina 50 mg oral	R\$ 0,66	R\$ 0,82	R\$ 0,98
Preço Metotrexato 50 mg intramuscular (25 mg/ml com 2 ml)	R\$ 15,22	R\$ 19,03	R\$ 22,84
Preço - Ustequinumabe manutenção	R\$ 5.134,14	R\$ 6.417,68	R\$7.701,22
Utilidade - Remissão	0,84	0,88	0,92
Utilidade - Resposta	0,71	0,73	0,77
Utilidade - Doença moderada grave	0,50	0,54	0,59
Utilidade - Cirurgia	0,50	0,54	0,59
Utilidade - Remissão pós-cirúrgica	0,47	0,59	0,71
Utilidade - Complicações pós-cirúrgicas	0,34	0,42	0,50
Pacientes em remissão após cirurgia	58,07%	72,59%	87,11%
Probabilidade de cirurgia	18,80%	23,50%	28,20%
Probabilidade de morte decorrente da cirurgia	1%	1,5%	2%
Otimização de dose (ustequinumabe)	0%	0,0%	22,0%
Probabilidade de morte por sepse	18,38%	22,98%	27,57%

Figura 23. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística.



A partir dos gráficos de tornado conclui-se que os parâmetros de maior impacto sobre os resultados foram: preço de ustequinumabe 45 mg, utilidade para o estado de remissão pós-cirúrgica, proporção de pacientes em remissão após a cirurgia, utilidade do estado de remissão e a otimização de dose para ustequinumabe.

Com relação à otimização de dose, vale ressaltar que nesta análise esse parâmetro alterou apenas os custos de tratamento para que se avaliasse seu possível impacto no resultado, porém na prática o uso de dose otimizada deveria acarretar melhores benefícios clínicos também (79). Sendo assim, o impacto deste parâmetro no resultado pode estar superestimado.

- **Análise probabilística (ASP)**

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade de uestequinumabe ser custo-efetivo para o desfecho em AVAQ quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada parâmetro mais sensível do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas (gama para custos; beta para probabilidades, porcentagens e utilidades; e normal para características dos pacientes, como peso e idade), e calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-utilidade.

Os resultados da ASP são apresentados sob forma de plano de custo-efetividade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza. O resultado também é apresentado sob forma de uma curva de aceitabilidade, considerando-se o limiar de disposição a pagar igual a R\$ 138 mil, que seria aproximadamente três vezes o PIB per capita brasileiro .

Figura 24. Plano de custo-efetividade entre uestequinumabe e TC.

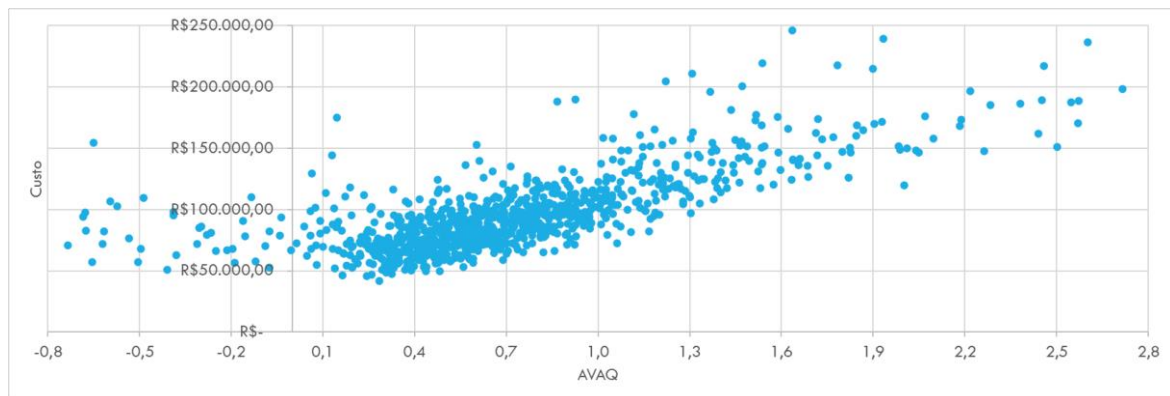
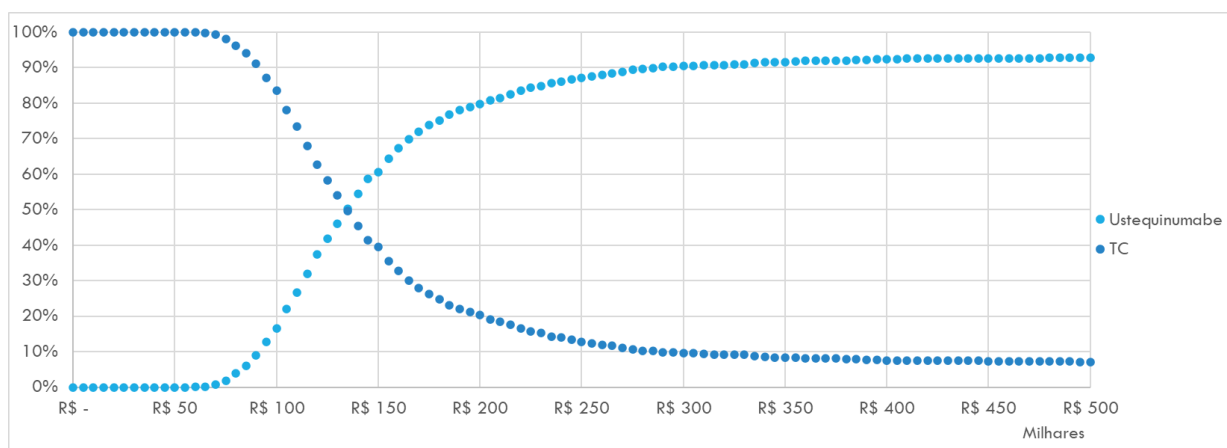


Figura 25. Curva de aceitabilidade entre uestequinumabe e TC.



Observou-se que 95,5% das mil iterações entre uestequinumabe e tratamento convencional localizam-se no quadrante 1, com uestequinumabe tendo maiores custos e maiores ganhos em AVAQ. Sobre a curva de aceitabilidade, observou-se que as curvas de uestequinumabe e TC se cruzaram (50%) no valor de R\$ 135 mil, o que está abaixo do limiar de custo-efetividade de R\$ 138 mil (108).

Discussão dos resultados

Roda e cols. (2016) (110) mencionam que cerca de 10 a 30% dos pacientes não responderão ao tratamento com anti-TNFs já na indução, enquanto 23 a 46% perderão resposta na fase de manutenção. Como o PCDT para a doença de Crohn hoje não preconiza nenhum tratamento após a falha ao anti-TNF, existe uma grande necessidade médica não atendida para esses pacientes que eventualmente terão de recorrer à cirurgia.

Nesse sentido, uestequinumabe se mostra como uma boa opção de tratamento, trazendo qualidade de vida incremental para os pacientes e custo-efetiva. Tal resultado foi obtido a partir de dados clínicos do estudo clínico randomizado de alta qualidade de evidência UNITI-I, o qual mostrou que 48,8% dos pacientes de uestequinumabe estavam em remissão na semana 44, enquanto apenas 35,9% estavam no mesmo estado no braço placebo (79). Além disso, o perfil de segurança do medicamento foi bastante similar ao do placebo e, portanto, não foi considerado nesta avaliação. Com isso, o resultado de ICER foi de R\$ 125,7 mil, abaixo do limiar de custo-efetividade.

Conforme mencionado anteriormente, o modelo de custo-utilidade apresentado nesta submissão foi desenvolvido tendo como base o modelo preparado para o Relatório 480 da

CONITEC para retocolite ulcerativa (88). Entretanto, uma série de modificações foram feitas para que a análise melhor contemplasse as particularidades da DC.

A inclusão da possibilidade de resposta tardia ao tratamento com ustekinumabe e a consideração, com base em dados da literatura, que a taxa de perda de resposta após 1 ano em manutenção é reduzida tornam os resultados do modelo mais verossímeis com a prática clínica. Sands e cols. (2019) (111), em análise posterior ao estudo UNIFI-I, identificaram que a resposta tardia chegou a 24% dos pacientes, sendo que alguns fatores como pacientes mais jovens e histórico de manifestações extra intestinais parecem estar correlacionados com a sua ocorrência. Já Ben-Horin & Chowers (2011)(112) mencionam que cerca de dois terços dos pacientes que perdem resposta ao tratamento com anti-TNFs o fazem nos primeiros 12 meses de tratamento.

Outra fortaleza deste modelo foi o uso de dados extraídos diretamente do DATASUS para melhor entendimento do perfil de paciente com doença de Crohn no SUS hoje e da distribuição das participações de mercado tanto entre medicamentos sintéticos como entre os biológicos.

Com relação às incertezas do modelo, devido à falta de dados disponíveis na literatura brasileira, foi preciso buscar na literatura internacional: a frequência do uso de recursos médicos para manejo da doença; a probabilidade de o paciente ser submetido à cirurgia após não responder ao tratamento; a proporção de pacientes que apresenta complicações após a cirurgia; e os dados de utilidade. De qualquer maneira, todas essas variáveis foram testadas nas análises de sensibilidade e, ainda assim, 95,5% das mil iterações da análise de sensibilidade probabilística retornaram valores de AVAQ maiores para ustekinumabe.

Por fim, vale ressaltar o programa de solução logística proposto neste dossiê cujo objetivo é de facilitar o acesso à terapia, considerando-se sua posologia particular, e reduzir os riscos relacionados ao sistema. Isso porque as taxas de descontinuação de medicações em geral são maiores no início do tratamento, quando o paciente ainda está se adaptando à nova medicação, mesma etapa em que a Janssen-Cilag ofereceria o maior número de ampolas gratuitamente. Sendo assim, o possível abandono precoce do tratamento acarretaria custos maiores para a empresa do que para o SUS. Além disso, o custo incremental da incorporação de ustekinumabe que hoje é de aproximadamente R\$ 90 mil reais por paciente, considerando-se o valor das doses de indução saltaria para R\$ 347 mil.

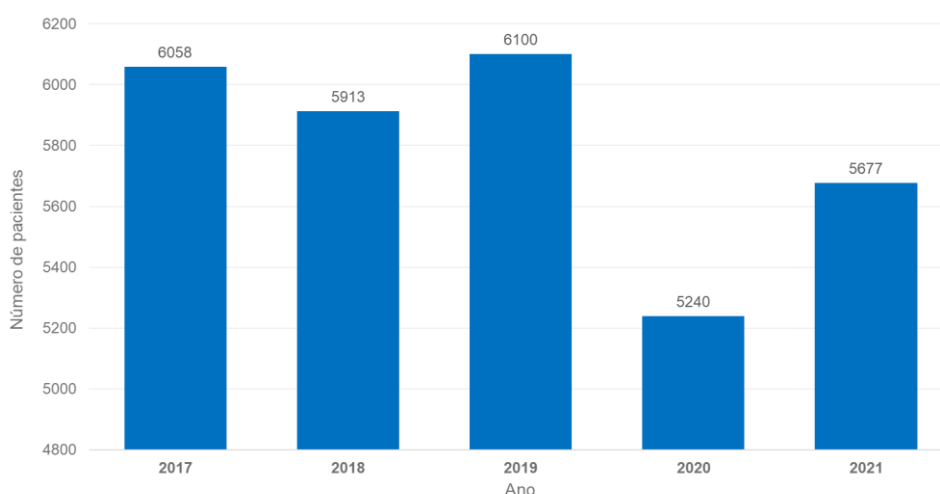
6.2 Análise de impacto orçamentário

População alvo

A população alvo desta análise foi calculada com base na técnica de demanda aferida do SUS e dados epidemiológicos.

A partir da análise dos dados do DATASUS (86) descrita na sessão Mensuração de parâmetros do modelo de custo-efetividade, observou-se que, apesar de não haver uma tendência clara de crescimento no número de novos pacientes de DC entre 2017 e 2021, os dados de 2020 e 2021 destoavam consideravelmente dos demais, conforme mostrado no gráfico abaixo. Assumindo-se que houve um impacto importante da pandemia de Covid-19 nos dados destes anos, optou-se por desconsiderar esses anos da análise de população alvo. Sendo assim, a extrapolação para que se obtivesse o número de novos pacientes para o horizonte temporal considerado na análise foi feita com base em dados de 2017, 2018 e 2019.

Figura 26. Número de novos pacientes com DC de acordo com análise do DATASUS.



Por questões de consistência da análise, a mesma consideração foi feita em relação à proporção de pacientes atualmente em tratamento com anti-TNFs, de acordo com análise do DATASUS.

Em ambas as análises, de número de pacientes e de proporção em tratamento com anti-TNFs, foi necessário ainda incluir a participação de mercado da prednisona na análise, uma vez que, por ser componente básico da saúde, este medicamento não consta nas bases AM do DATASUS. Novamente, considerou-se que seu *market share* seria de 11% (104) e assumiu-se que esse valor permaneceria constante durante todo o horizonte analisado.

A tabela abaixo apresenta os dados obtidos nas bases do DATASUS, os dados ajustados para inclusão da proporção de pacientes em tratamento com prednisona e a extrapolação para o horizonte temporal da análise.

Tabela 28. Número de novos pacientes e proporção em tratamento com anti-TNFs.

Ano	Novos pacientes no DATASUS	Novos pacientes totais (+prednisona)	% em tratamento com anti-TNFs no DATASUS	% em tratamento com anti-TNFs no total (+prednisona)	Referência
2017	6058	6807	33,3%	30,0%	DATASUS
2018	5913	6644	37,8%	34,1%	
2019	6100	6854	36,1%	32,5%	
2024		6910		39,8%	Extrapolação
2025		6933		41,0%	
2026		6957		42,3%	
2027		6981		43,5%	
2028		7004		44,8%	

Sobre os números de pacientes em tratamento com anti-TNFs para cada ano foram aplicadas as proporções de falha anuais com anti-TNFs durante as fases de indução e de manutenção, que seriam de 33% (113) e 16,7% (média entre dados de infliximabe e adalimumabe, principais anti-TNFs usados no SUS) (114,115), respectivamente. Assumiu-se, para simplificação da análise, que o paciente poderia falhar durante a fase de manutenção apenas no primeiro ano de tratamento uma vez que, conforme descrito na sessão “Dados clínicos” da análise de custo-utilidade, a partir do segundo ano de tratamento as taxas de falha são menores. Não foram multiplicadas as proporções de pacientes com doença moderada a grave sobre o número de pacientes em tratamento pois, de acordo com o PCDT (43), apenas pacientes moderados a grave podem receber anti-TNFs.

Sobre os números de pacientes que estão em tratamento com terapia convencional para cada ano foi aplicada a proporção de pacientes que apresentam contraindicação aos anti-TNFs que, segundo o PCDT de DC, são os pacientes que apresentam insuficiência cardíaca de classe III ou IV (43). Conforme adotado no relatório de recomendação de sacubitril/valsartana pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a prevalência de insuficiência cardíaca é de 1,2% (116).

Por fim, a taxa de mortalidade já está incluída nos custos de tratamento para cada braço, que são provenientes da simulação do modelo de custo-utilidade, e, portanto, não foi adicionada novamente aqui.

A partir desses dados, foi possível calcular o número de pacientes elegíveis ao tratamento com ustequinumabe por ano, conforme mostrado na tabela abaixo.

Tabela 29. Pacientes elegíveis à ustequinumabe por ano.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
Número de pacientes no SUS diagnosticados com DC	6910	6933	6957	6981	7004
Número de pacientes em tratamento com anti-TNFs	2747	2844	2942	3040	3138
Número de pacientes com falha durante a indução do anti-TNF	907	939	971	1.003	1.036
Número de pacientes com falha durante a manutenção do anti-TNF	306	317	328	339	350
Número de pacientes com contraindicação ao anti-TNF	50	49	48	47	46
Pacientes elegíveis por ano	1.263	1.305	1.347	1.389	1.432

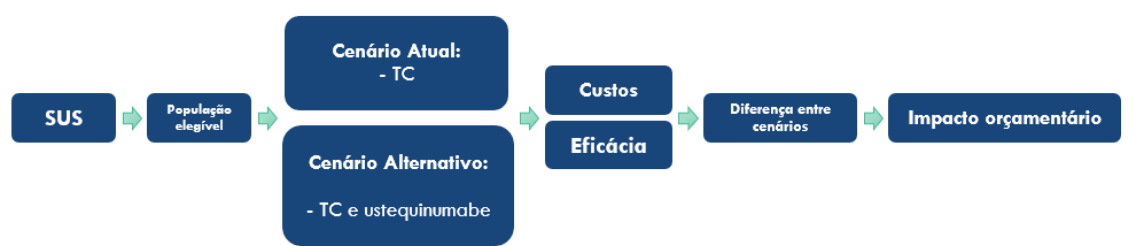
Tempo horizonte

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a diretriz do Ministério da Saúde (117).

Cenários

Foram considerados dois cenários para análise: o atual, sem incorporação de ustequinumabe, e o proposto, com incorporação de ustequinumabe.

Figura 27. Estrutura de impacto orçamentário



Comparadores

Seguindo o modelo de custo-utilidade, o comparador no impacto orçamentário é o tratamento convencional, constituído dos medicamentos azatioprina, metotrexato, metilprednisolona e prednisona.

Participação de mercado

Como ustequinumabe será o primeiro medicamento indicado nesta linha de tratamento, assumiu-se que ele apresentaria uma curva de adoção agressiva no cenário proposto, chegando a 80% do mercado em 5 anos.

A participação de mercado estimada para ustequinumabe nos cenários atual e proposto está apresentada na Tabela 30.

Tabela 30. Participação de mercado.

Tratamento	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário Atual					
Ustequinumabe	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
TC	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Cenário Proposto					
Ustequinumabe	20,0%	35,0%	50,0%	65,0%	80,0%
TC	80,0%	65,0%	50,0%	35,0%	20,0%

Custo de tratamento

Os custos de tratamentos anuais foram retirados da análise de custo-utilidade e são apresentados na tabela abaixo.

Tabela 31. Custo por ano de tratamento para cada braço.

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ustequinumabe	R\$ 23.066,10	R\$ 12.792,55	R\$ 10.690,71	R\$ 8.937,97	R\$ 7.480,60
TC	R\$ 2.169,94	R\$ 889,48	R\$ 816,24	R\$ 762,88	R\$ 714,42

População de interesse

Foram considerados os pacientes que falharam ao tratamento com anti-TNFs ajustados pelas variações dos *market shares* dos medicamentos no decorrer do tempo, conforme mostrado na Tabela 30, para o cálculo do impacto orçamentário. Os cálculos foram realizados seguindo cada coorte de paciente por 5 anos, sendo aplicados os custos anuais de aquisição dos medicamentos. Os custos anuais também foram ajustados pela taxa de mortalidade, conforme disposto anteriormente. A população de pacientes em tratamento por ano e por medicamento para os cenários atual e proposto é apresentada na tabela abaixo.

Tabela 32. População elegível por medicamento e por ano para cada cenário.

Tratamento	2024	2025	2026	2027	2028
------------	------	------	------	------	------

Cenário Atual					
Ustequinumabe	0	0	0	0	0
TC	1.263	1.305	1.347	1.389	1.432
Cenário Proposto					
Ustequinumabe	253	457	674	903	1.146
TC	1.010	848	674	486	286

Resultados

Os resultados de impacto orçamentário estão apresentados na tabela e nas figuras a seguir:

Tabela 33. Resultado de impacto orçamentário.

Ano	Cenário atual (R\$)	Cenário proposto (R\$)	Impacto orçamentário (R\$)
2024	R\$ 2.740.700	R\$ 8.019.200	R\$ 5.278.500
2025	R\$ 3.955.010	R\$ 16.505.446	R\$ 12.550.435
2026	R\$ 5.114.622	R\$ 27.119.297	R\$ 22.004.674
2027	R\$ 6.241.796	R\$ 39.705.582	R\$ 33.463.786
2028	R\$ 7.340.708	R\$ 54.124.076	R\$ 46.783.368
TOTAL	R\$ 25.392.836	R\$ 145.473.600	R\$ 120.080.763

Figura 28. Impacto orçamentário total em 5 anos.

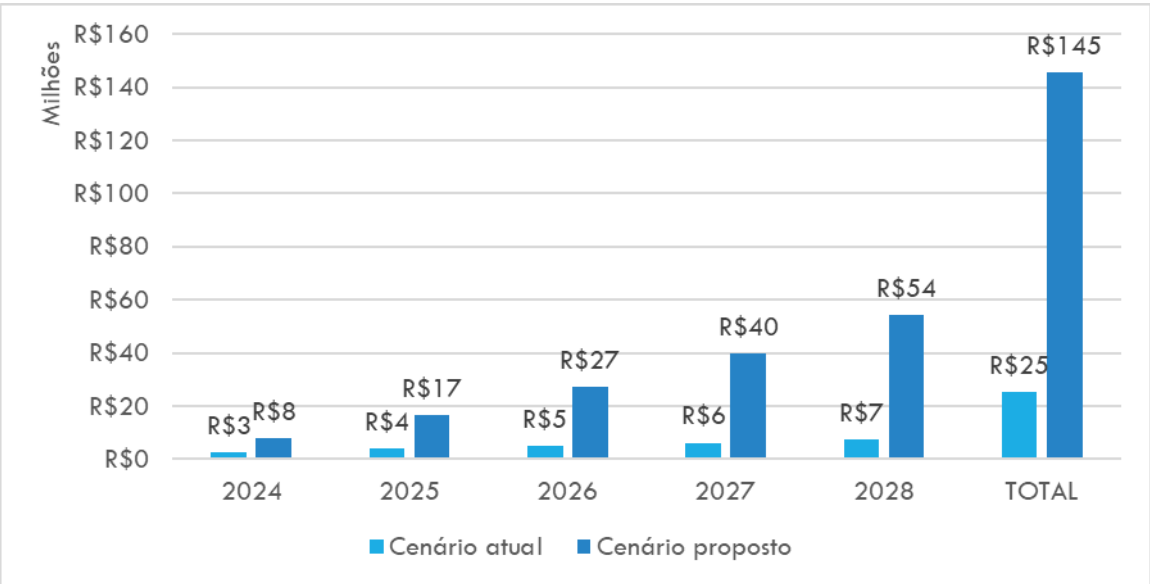
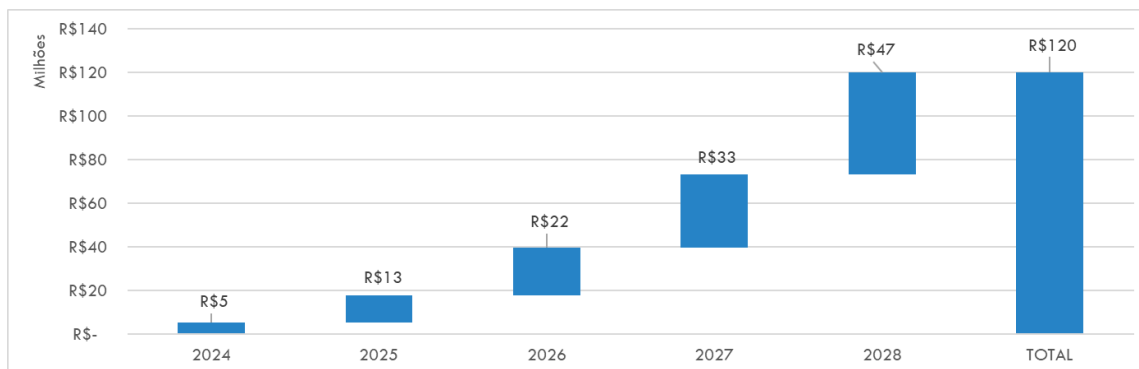


Figura 29. Impacto orçamentário anual.



Apesar de apresentar um valor de impacto orçamentário positivo, conforme mostrado na análise de custo-efetividade anteriormente, ustequinumabe apresenta melhores resultados em AVAQs.

Análise de sensibilidade determinística (ASD)

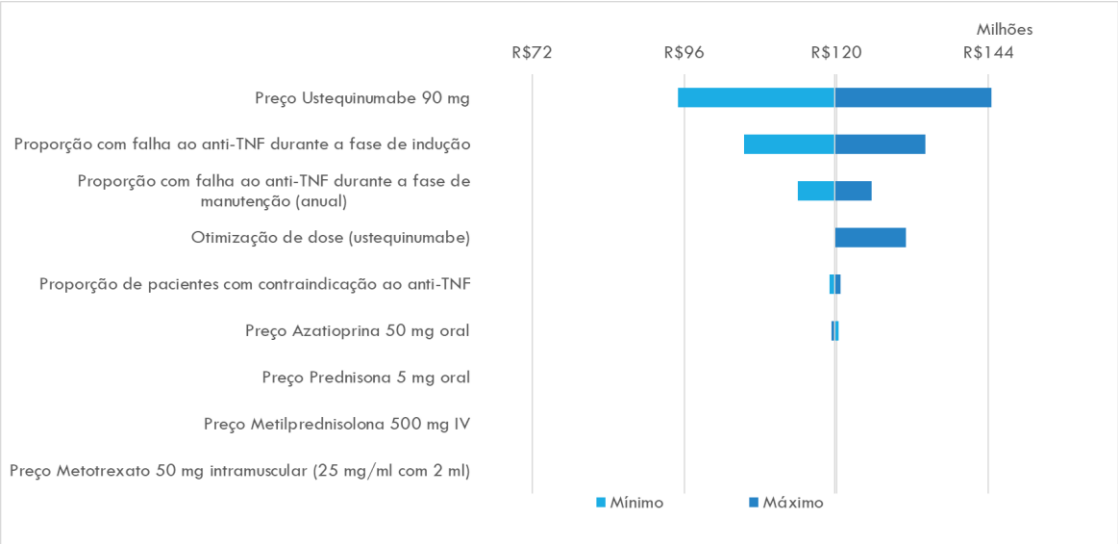
Como nenhum dos dados usados nessa análise tinham intervalo de confiança publicado, os parâmetros de preços e proporções de pacientes com falha ao anti-TNF foram variados em 20% para mais e para menos. Além disso, assim como na análise de custo-utilidade, a proporção de pacientes com dose otimizada foi variada entre 0% (caso base) e 22% (109) (Tabela 34).

Tabela 34. Parâmetros variados na ASD – Impacto orçamentário.

Parâmetro	Mínimo	Base	Máximo
Preço Metilprednisolona 500 mg IV	R\$ 12,91	R\$ 16,14	R\$ 19,37
Preço Prednisona 5 mg oral	R\$ 0,06	R\$ 0,08	R\$ 0,10
Preço Azatioprina 50 mg oral	R\$ 0,66	R\$ 0,82	R\$ 0,98
Preço Metotrexato 50 mg intramuscular (25 mg/ml com 2 ml)	R\$ 15,22	R\$ 19,03	R\$ 22,84
Preço Ustequinumabe 90 mg	R\$ 5.134,14	R\$ 6.417,68	R\$ 7.701,22
Proporção com falha ao anti-TNF durante a fase de indução	26,4%	33,0%	39,6%
Proporção com falha ao anti-TNF durante a fase de manutenção (anual)	13,3%	16,7%	20,0%
Otimização de dose (ustequinumabe)	0,0%	0,0%	22,0%
Proporção de pacientes com contraindicação ao anti-TNF	1,0%	1,2%	1,4%

A Figura 30Figura 30. Gráfico de tornado – Impacto orçamentárioError! Reference source not found. apresenta o resultado da ASD na forma de gráfico tornado.

Figura 30. Gráfico de tornado – Impacto orçamentário.



Os parâmetros de maior influência sobre o resultado da análise de impacto orçamentário foram o preço de ustekinumabe e as proporções de pacientes que falham ao anti-TNF.

Sobre o custo de ustekinumabe, vale ressaltar que o preço oferecido para as doses de manutenção já é aquele praticado atualmente nas vendas aos SUS de ustekinumabe para psoríase. Além disso, sem a oferta das doses de indução, o impacto orçamentário chegaria a R\$1.003.024.736, considerando-se que todos os pacientes teriam por volta de 70 kg.

Com relação às proporções de falha ao tratamento com anti-TNF, independentemente da incerteza que este parâmetro possa trazer à análise, já que não existem dados específicos para o Brasil, vale ressaltar que até 46% dos pacientes em uso de anti-TNFs na fase de manutenção devem falhar ao tratamento em algum momento (110). Tais pacientes hoje não possuem outras opções de tratamento preconizadas no PCDT que atuem sobre o desenvolvimento da doença – e não apenas sobre os sintomas – e que possam evitar ou atrasar a necessidade de colectomia, demonstrando uma grande necessidade médica não atendida.

Além disso, vale ressaltar que a população alvo considerada nesta análise foi extraída diretamente do DATASUS, tanto o número de novos pacientes quanto a proporção em tratamento com anti-TNFs, o que configura uma fortaleza do modelo.

7. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

Ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave ativa que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta, resposta inadequada ou foram intolerantes a terapia convencional ou a um ou mais Anti-TNF foi recomendado pelas seguintes agências internacionais de ATS:

National Health Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido (2017)(118). O comitê de avaliação do NICE concluiu que os resultados dos estudos com ustequinumabe, UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI sugerem que ele está associado a taxas mais altas de resposta e remissão clínica em comparação com o placebo. O comitê considerou que a análise da sequência de tratamento comparando ustequinumabe com outros tratamentos biológicos tinha muitas limitações e que os resultados deveriam ser interpretados com cautela. Sobre a avaliação econômica, o acordo de preços confidencial para ustequinumabe acordado com a Unidade de Medicamentos Comerciais, fez o ustequinumabe ter custos totais mais baixos no ano 1 do que os tratamentos comparadores quando considerados em seus preços listados e, portanto, ustequinumabe pode ser considerada uma opção custo-efetiva para uso no Sistema Público de Saúde do Reino Unido (NHS).

Haute Autorité de Santé (HAS), da França (2017)(119). O Comitê recomendou a inclusão na lista de medicamentos reembolsáveis pelo Seguro Nacional de Saúde Francês (doses de 45 mg e 90 mg) e na lista de medicamentos aprovados para uso hospitalar (doses de 45 mg, 90 mg e 130 mg) na indicação: “tratamento de pacientes com DC ativa moderada a grave que falharam (resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância) à terapia convencional (corticosteróides ou imunossuppressores) e pelo menos 1 anti-TNF ou têm contraindicações a tais terapias”. O Comitê de Transparência considerou na recomendação que ustequinumabe fornece um impacto orçamentário menor na estratégia de tratamento de pacientes com DC ativa moderada a grave na linha de tratamento recomendada, além da necessidade médica não atendida identificada nesses pacientes devido às opções terapêuticas limitadas nessa fase do tratamento.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do Canadá (2017)(120). A agência recomendou ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com DC ativa moderada a gravemente que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta, resposta inadequada ou foram intolerantes a imunomoduladores ou ≥ 1 anti-TNF alfa, ou demonstrou dependência de corticosteróides. A decisão foi suportada pelos três estudos

pivotal (UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI), que mostrou uma proporção maior de pacientes recebendo ustequinumabe alcançou remissão clínica em 8 semanas do que aqueles recebendo placebo em UNITI-1 e UNITI-2. Além disso, no IM-UNITI, a proporção de pacientes tratados com ustequinumabe em comparação com placebo que alcançaram remissão clínica e remissão clínica sem corticosteroides foi maior em 44 semanas.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália (2017)(121). A Agência recomendou ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave confirmada que não obtiveram uma resposta adequada ao tratamento com corticosteróides ou têm intolerância documentada necessitando de suspensão do tratamento; e que não obtiveram resposta adequada ao tratamento com terapia imunossupressora (azatioprina ou 6-mercaptopurina ou metotrexato) por ≥ 3 meses ou têm intolerância documentada necessitando de suspensão do tratamento; e que têm um CDAI ≥ 220 se afetado por doença do intestino delgado ou ≥ 300 se não for afetado por doença do intestino delgado, síndrome do intestino curto ou pacientes com ostomia; e que têm evidência de inflamação intestinal. O PBAC aceitou que o ustequinumabe leva à remissão clínica e à manutenção da remissão clínica quando comparado ao placebo, e foi considerado não inferior quando comparado aos medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs) biológicos alternativos para DC grave: infliximabe, adalimumabe e vedolizumabe. Assim foi considerado na recomendação a indicação em bula, ou seja, indicado para o tratamento de pacientes adultos com DC ativa moderada a gravemente que tiveram uma resposta inadequada, perderam a resposta ou foram intolerantes à terapia convencional ou a um anti-TNF-alfa, ou têm contra-indicações para tais terapias.

Scottish Medicines Consortium (SMC), da Escócia (2017)(122). A agência considerou na recomendação que ustequinumabe foi associado à melhora da resposta clínica e remissão versus placebo durante o tratamento de indução e manutenção em pacientes com DC ativa moderada a grave que não responderam ou não toleraram a terapia convencional ou os antagonistas do TNF-alfa. Dados dos ECR demonstraram que ustequinumabe foi superior ao placebo em termos de resposta clínica. Os estudos UNITI-1 e UNITI-2 também demonstraram que, em comparação com placebo, o ustequinumabe foi associado a melhorias estatisticamente significativamente maiores na pontuação total do IBDQ, pontuação resumida do componente mental SF-36 e pontuação resumida do componente físico SF-36 na semana 8 no UNITI-2. A resposta clínica (CDAI 100) na semana 44 foi alcançada por mais pacientes no grupo ustequinumabe versus o grupo placebo no IM-UNITI.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme apresentado neste dossiê, a DC é uma doença que acomete predominantemente o trato gastrointestinal e faz parte do grupo de doenças crônicas imunomediadas. Desta forma, assim como outras doenças de mesma natureza, possui sérias repercussões sistêmicas incluindo manifestações extraintestinais. Este caráter sistêmico associado aos próprios sintomas intestinais da DC, que são incômodos e constrangedores, impõem uma carga humanística considerável aos pacientes, com grande sofrimento físico e psicossocial, comprometendo sua qualidade de vida e produtividade.

O SUS fornece atualmente tratamento cirúrgico e medicamentoso aos pacientes em todos os estágios da doença por meio dos componentes Básicos e Especializados da Relação Nacional de Medicamentos da Assistência Farmacêutica do Ministério da Saúde. Entretanto, identificam-se pacientes com necessidades não atendidas pelo PCTD atual, ou seja pacientes que tiveram falha ou contraindicação ao uso de anti-TNF. Nesse sentido, o PCDT atual deixa estes pacientes desassistidos em relação ao tratamento medicamentoso efetivo e este dossiê propõe a incorporação de uma classe terapêutica biológica diferente dos anti-TNF para esta população.

Os resultados da revisão sistemática demonstraram o benefício clínico do ustekinumabe no tratamento da DC moderada a grave em pacientes que tiveram falha ao tratamento com uso de anti-TNF ou contraindicados ao uso de anti-TNF que não tiveram controle da doença com o tratamento convencional. Os estudos de fase 3, UNITI-1, UNITI-2 demonstraram que a taxa de indução da resposta do ustekinumabe, por via IV na semana 6 foi estatisticamente significativa e superior comparado ao placebo/terapia convencional. No estudo de manutenção IM-UNITI, por via SC, que incluiu os pacientes que responderam a terapia de indução no estudo UNITI-1 e UNITI-2 os resultados demonstraram remissão clínica até a semana 44 em ambos os grupos de tratamento com ustekinumabe, ou seja a cada 8 ou 12 semanas com resultados superiores e estatisticamente significativos comparados ao placebo/terapia padrão. Os estudos também demonstraram baixo risco de viés metodológico com alta qualidade e magnitude do efeito demonstrados nos ECR.

Nos estudo de acompanhamentos de longo prazo, os resultados clínicos demonstraram manutenção da resposta, assim a terapia com ustekinumabe seguiu provendo benefícios clínicos incluindo dados de qualidade de vida e segurança.

Em relação a avaliação econômica, a razão de custo-efetividade incremental da incorporação de ustekinumabe no SUS em comparação à terapia convencional para o desfecho em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs) de R\$ 125,7 mil, com 0,715VAQs ganhos, resultará em uso racional de recursos no sistema público de saúde, considerando a gravidade da doença e desfechos negativos para o paciente como evitar a necessidade de cirurgias. O impacto orçamentário acumulado em 5 anos será de R\$ 120 milhões.

Assim, a incorporação do ustekinumabe no para pacientes com DC ativa moderada-grave, após falha ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF estaria em consonância com os principais *guidelines* internacionais e nacional, assim como as recomendações das principais agências de ATS no mundo.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2017 Jul;92(7):1088–103. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619617303130>
2. Sairenji T, Collins KL, Evans D V. An Update on Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care* [Internet]. 2017 Dec;44(4):673–92. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.07.010>
3. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020 Apr 2;6(1):22. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0156-2>
4. MedlinePlus. Crohn disease - affected areas [Internet]. Internet. 2022 [cited 2023 Mar 7]. Available from: <https://medlineplus.gov/ency/imagepages/19293.htm>
5. Danese S. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2005;11(46):7227. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v11/i46/7227.htm>
6. Das KM. Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1999 Jan;44(1):1–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9952216>
7. Duricova D, Pedersen N, Elkjaer M, Gamborg M, Munkholm P, Jess T. Overall and cause-specific mortality in Crohn's disease: A meta-analysis of population-based studies. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2010 Feb;16(2):347–53. Available from: <https://academic.oup.com/ibdjournal/article/16/2/347-353/4628370>
8. Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Löfberg R. Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology* [Internet]. 1998 Jun;114(6):1151–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508598704202>
9. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon* [Internet]. 2018 Feb;64(2):20–57. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0011502917301530>
10. Yesli K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A, Wangchuk P. Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Apr 28;9(5). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32354192>
11. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* [Internet]. 2006 Jun;55(6):749–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16698746>
12. Torres U dos S, Rodrigues JO, Junqueira MSG, Uezato S, Netinho JG. The Montreal classification for Crohn's disease: clinical application to a Brazilian single-center cohort of 90 consecutive patients. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2010;47(3):279–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21140090>
13. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* [Internet]. 1976

- Mar;70(3):439–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1248701>
14. Best WR. Predicting the Crohn's disease activity index from the Harvey-Bradshaw Index. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2006 Apr;12(4):304–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16633052>
 15. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Löfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2002 Feb;122(2):512–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832465>
 16. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2020 Jan 1;14(1):4–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31711158>
 17. Torres J, Mehandru S, Colombel J-F, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 Apr 29;389(10080):1741–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27914655>
 18. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Sep;110(9):1324–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26303131>
 19. D'Incà R, Caccaro R. Measuring disease activity in Crohn's disease: what is currently available to the clinician. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2014;7:151–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24876789>
 20. Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United Eur Gastroenterol J* [Internet]. 2013 Oct;1(5):368–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24917985>
 21. Mao R, Xiao Y, Gao X, Chen B, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2012 Oct;18(10):1894–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22238138>
 22. Irvine EJ, Feagan B, Rochon J, Archambault A, Fedorak RN, Groll A, et al. Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. *Gastroenterology* [Internet]. 1994 Feb;106(2):287–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8299896>
 23. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1980 Mar 8;1(8167):514. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6102236>
 24. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2020 Apr 2;6(1):22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32242028>
 25. 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.

26. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jan;5(1):17–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31648971>
27. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus E V. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2017 Jun;15(6):857–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27856364>
28. Andre da Luz Moreira; Luiz Felipe de Campos Lobato; Heitor S de Souza. 362 – IBD Epidemiology: What is Going on in the Developing World? Results from 163,000 Patients. *Gastroenterology*. 2019;156(6):S-7.
29. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Hino AAF, Valverde DA, et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *Lancet Reg Heal Am* [Internet]. 2022 Sep;13:100298. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36777324/>
30. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes M da P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2018 Dec 18;18(1):87. Available from: <https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-018-0822-y>
31. Data G. EpiCast Report: Crohn's Disease – Epidemiology Forecast to 2026 [Internet]. Report Code: GDHCER160-17. 2017 [cited 2023 Feb 22]. Available from: <https://www.globaldata.com/store/report/epicast-report-crohns-disease-epidemiology-forecast-to-2026/>
32. Knowles SR, Keefer L, Wilding H, Hewitt C, Graff LA, Mikocka-Walus A. Quality of Life in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analyses-Part II. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2018 Apr 23;24(5):966–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29688466>
33. Bernklev T, Jahnsen J, Schulz T, Sauar J, Lygren I, Henriksen M, et al. Course of disease, drug treatment and health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease 5 years after initial diagnosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2005 Oct;17(10):1037–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16148548>
34. Lix LM, Graff LA, Walker JR, Clara I, Rawsthorne P, Rogala L, et al. Longitudinal study of quality of life and psychological functioning for active, fluctuating, and inactive disease patterns in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2008 Nov;14(11):1575–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18512245>
35. ABCD. Jornada do Paciente com Doença Inflamatória Intestinal - Estudo quantitativo e qualitativo sobre a vida do paciente com DII no Brasil. Internet [Internet]. 2017;18. Available from: https://abcd.org.br/wp-content/uploads/2017/12/JORNADA_DO_PACIENTE_PRINCIPAIS_RESULTADOS.pdf
36. de S B Fróes R, Carvalho ATP, de V Carneiro 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 Health Econ* [Internet]. 2018 Apr;19(3):463–70. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28523493>

37. de Sá Brito Fróes R, da Luz Moreira A, Carneiro AJ de V, Moreira JPL, Luiz RR, de Barros Moreira AMH, et al. Prevalence, Indirect Costs, and Risk Factors for Work Disability in Patients with Crohn's Disease at a Tertiary Care Center in Rio de Janeiro. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2021 Sep;66(9):2925–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33044678>
38. Parra RS, Chebli JMF, Amarante HMBS, Flores C, Parente JML, Ramos O, et al. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2019 Oct 14;25(38):5862–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31636478>
39. Gibson PR, Vaizey C, Black CM, Nicholls R, Weston AR, Bampton P, et al. Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: a cross-sectional, observational study. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2014 Jul;8(7):598–606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24345767>
40. van der Have M, van der Aalst KS, Kaptein AA, Leenders M, Siersema PD, Oldenburg B, et al. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2014 Feb;8(2):93–106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23746864>
41. Floyd DN, Langham S, Séverac HC, Levesque BG. The economic and quality-of-life burden of Crohn's disease in Europe and the United States, 2000 to 2013: a systematic review. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2015 Feb;60(2):299–312. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25258034>
42. Mekhjian HS, Switz DM, Watts HD, Deren JJ, Katon RM, Beman FM. National Cooperative Crohn's Disease Study: factors determining recurrence of Crohn's disease after surgery. *Gastroenterology* [Internet]. 1979 Oct;77(4 Pt 2):907–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/467942>
43. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn [Internet]. PORTARIA CONJUNTA Nº 14, DE 28 DE NOVEMBRO DE 2017. 2017. p. 1–68. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/portaria_conjunta_14_pcdt_doenca_de_crohn_28_11_2017-1.pdf
44. Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Apr;113(4):481–517. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-201804000-00010>
45. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2017 Jan;11(1):3–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27660341>
46. Imbrizi M, Baima JP, Freitas M, Azevedo C De, Andrade AR, Souza N, et al. Second Brazilian Consensus on the Management of Crohn's disease in adults : a consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2022;59 (Suppl. Available from: <https://www.scielo.br/j/ag/a/HBTzdmQfG5fGSnHs8kRqzYy/?format=pdf&lang=en>

47. Gisbert JP, Chaparro M. Use of a third anti-TNF after failure of two previous anti-TNFs in patients with inflammatory bowel disease: is it worth it? *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Apr;50(4):379–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25636030>
48. Chaparro M, Panes J, García V, Mañosa M, Esteve M, Merino O, et al. Long-term durability of infliximab treatment in Crohn's disease and efficacy of dose "escalation" in patients losing response. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2011 Feb;45(2):113–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21242747>
49. Ben-Horin S. Loss of response to anti-tumor necrosis factors: what is the next step? *Dig Dis* [Internet]. 2014;32(4):384–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969284>
50. Strik AS, Bots SJA, D'Haens G, Löwenberg M. Optimization of anti-TNF therapy in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* [Internet]. 2016;9(3):429–39. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26681400>
51. Qiu Y, Chen B-L, Mao R, Zhang S-H, He Y, Zeng Z-R, et al. Systematic review with meta-analysis: loss of response and requirement of anti-TNF α dose intensification in Crohn's disease. *J Gastroenterol* [Internet]. 2017 May;52(5):535–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28275925>
52. Queiroz NSF, Regueiro M. Safety considerations with biologics and new inflammatory bowel disease therapies. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2020 Jul;36(4):257–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31895234>
53. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - Tuberculose [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-tuberculose-numero-especial-marco-2022.pdf>
54. Sulis G, Roggi A, Matteelli A, Raviglione MC. TUBERCULOSIS: EPIDEMIOLOGY AND CONTROL. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2014 Oct 27;6(1):e2014070. Available from: <https://www.mjhid.org/index.php/mjh/article/view/2014.070>
55. Yonekura CL, Oliveira RDR, Tilton DC, Ranza R, Ranzolin A, Hayata AL, et al. Incidence of tuberculosis among patients with rheumatoid arthritis using TNF blockers in Brazil: data from the Brazilian Registry of Biological Therapies in Rheumatic Diseases (Registro Brasileiro de Monitoração de Terapias Biológicas – BiobadaBrasil). *Rev Bras Reumatol* (English Ed [Internet]. 2017;57:477–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2255502117300457>
56. Shivaji UN, Sharratt CL, Thomas T, Smith SCL, Iacucci M, Moran GW, et al. Review article: managing the adverse events caused by anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2019 Mar;49(6):664–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30735257>
57. Russell SD, Saval MA, Robbins JL, Ellestad MH, Gottlieb SS, Handberg EM, et al. New York Heart Association functional class predicts exercise parameters in the current era. *Am Heart J* [Internet]. 2009 Oct;158(4 Suppl):S24-30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19782785>
58. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* [Internet]. 1976 Sep;54(3):522–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/947585>

59. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* [Internet]. 1981 Dec;64(6):1227–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7296795>
60. Frolkis AD, Lipton DS, Fiest KM, Negrón ME, Dykeman J, DeBruyn J, et al. Cumulative Incidence of Second Intestinal Resection in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Nov;109(11):1739–48. Available from: <https://journals.lww.com/00000434-201411000-00010>
61. Brown C, Gibson PR, Hart A, Kaplan GG, Kachroo S, Ding Q, et al. Long-term outcomes of colectomy surgery among patients with ulcerative colitis. *Springerplus* [Internet]. 2015;4:573. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26543708>
62. Monstad I, Hovde O, Solberg IC, A Moum B. Clinical course and prognosis in ulcerative colitis: results from population-based and observational studies. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2014;27(2):95–104. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733679>
63. de Silva S, Ma C, Proulx M, Crespín M, Kaplan BS, Hubbard J, et al. Postoperative Complications and Mortality Following Colectomy for Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Nov;9(11):972–80.
64. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019— results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2020 Dec;24(1):239.
65. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for Extra-intestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2021 Jul 5;15(7):1236–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33367674>
66. Benson JM, Peritt D, Scallon BJ, Heavner GA, Shealy DJ, Giles-Komar JM, et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. *MABs* [Internet]. 2011;3(6):535–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22123062>
67. Anvisa. Bula Stelara [Internet]. Bulário Anvisa. [cited 2023 Feb 24]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Stelara>
68. National Library of Medicine (U.S.) - (2011, Jun -2016 D. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease Who Have Failed or Are Intolerant to Tumor Necrosis Factor (TNF) Antagonist Therapy (UNITI-1) [Internet]. Identifier NCT01369329. [cited 2023 Feb 24]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT01369329&cntry=&state=&city=&dist=>
69. National Library of Medicine (U.S.) - (2011, Jun -2017 J. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Induction Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (UNITI-2) [Internet]. Identifier NCT01369342. [cited 2023 Feb 24]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT01369342&cntry=&state=&city=&dist=>

70. National Library of Medicine (U.S.) - (2011, Jun -2017 F. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ustekinumab Maintenance Therapy in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease (IM-UNITI) [Internet]. Identifier NCT01369355. [cited 2023 Feb 24]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=NCT01369355&cntry=&state=&city=&dist=>
71. Brasil. Ministério da Saúde. Anvisa. Diário Oficial da União [Internet]. D.O.U n 190. 2009 [cited 2023 Apr 24]. p. Suplemento Seção 1. Available from: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/5997883/pg-2-suplemento-secao-1-diario-oficial-da-uniao-dou-de-05-10-2009>
72. Brasil.Ministério da Saúde. Anvisa. Diário Oficial da União [Internet]. D.O.U n 54. 2016 [cited 2023 Apr 24]. p. Suplemento Seção 1. Available from: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/111535277/dou-suplemento-secao-1-21-03-2016-pg-1>
73. Brasil. Ministério da Saúde. Anvisa. Diário Oficial da União [Internet]. D.O.U n 170. 2017 [cited 2023 Apr 24]. p. Suplemento Seção 1. Available from: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/DOU/2017/09/04/Suplemento-secao-1>
74. Brasil. Ministério da Saúde. Anvisa. Diário Oficial da União [Internet]. D.O.U n 209. 2019 [cited 2023 Apr 24]. p. 7. Available from: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/268818978/dou-suplemento-secao-1-29-10-2019-pg-7>
75. Brasil.Ministério da Saúde. Anvisa. Diário Oficial da União [Internet]. D.O.U n. 2020 [cited 2023 Apr 24]. p. 31. Available from: <https://www.jusbrasil.com.br/diarios/277669852/dou-secao-1-06-01-2020-pg-31>
76. Brasil. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 2021;1ª edição:124.
77. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z EA. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. 2016;5(1):210.
78. Cochrane. Revised Cochrane risk - of - bias for randomized trial (RoB 2). 2019;72.
79. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016 Nov;375(20):1946–60.
80. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, Johannis J, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jul;48(1):65–77.
81. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: Three-year Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Ustekinumab Treatment of Crohn's Disease. J Crohns Colitis. 2020 Jan;14(1):23–32.
82. W.J. S, R. R, Y. W, B. Z, O.J. A, C. G, et al. Five-Year Efficacy and Safety of Ustekinumab Treatment in Crohn's Disease: The IM-UNITI Trial. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Mar;20(3):578-590.e4.
83. Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao L-L, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. J Crohn's Colitis. 2018 Jul;12(8):883–95.

84. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel J-F, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1045–58.
85. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar;372:n71.
86. Brasil M da S. Portal da Saúde DATASUS - Base de dados AQ. 2022.
87. Antonini Ribeiro R, Lavanholi Neyeloff J, Itria A, Cristina Canuto Santos V, Manso de Mello Vianna C, Nunes da Silva E, et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *J Bras Econ da Saúde*. 2016 Dec;8(3):174–84.
88. 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.
89. Estatística. IIB de G e. Pesquisa de Orçamentos Familiares: Tabela 2645 - Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade - Brasil e Grandes Regiões. 2008.
90. Estatística. IIB de G e. Conheça o Brasil - População: Quantidade de homens e mulheres. 2019.
91. Estatística. IIB de G e. Tábua completa de mortalidade para o Brasil [: análises e tabelas]. 2017.
92. Schnitzler F, Fidder H, Ferrante M, Noman M, Arijs I, Van Assche G, et al. Long-term outcome of treatment with infliximab in 614 patients with Crohn's disease: results from a single-centre cohort. *Gut*. 2009 Apr;58(4):492–500.
93. Chaparro M, Panés J, García V, Merino O, Nos P, Domènech E, et al. Long-term durability of response to adalimumab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Apr;18(4):685–90.
94. Malinowski KP, Kawalec P. Health utility of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016 Jul;16(4):441–53.
95. Gregor JC, McDonald JW, Klar N, Wall R, Atkinson K, Lamba B, et al. An evaluation of utility measurement in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1997;3(4):265–76.
96. Swinburn P, Elwick H, Bean K, Curry A, Patel S, Bodger K, et al. PTU-127 The impact of surgery on health related quality of life in ulcerative colitis. *Gut* [Internet]. 2012 Jul 28;61(Suppl 2):A237.2-A237. Available from: <https://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2012-302514c.127>
97. Arseneau KO, Sultan S, Provenzale DT, Onken J, Bickston SJ, Foley E, et al. Do Patient Preferences Influence Decisions on Treatment for Patients With Steroid-Refractory Ulcerative Colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2006 Sep;4(9):1135–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154235650600468X>
98. Brasil. Ministério da Economia. Painel de Preços: Análise de materiais [Internet]. Internet. 2023 [cited 2023 Mar 13]. Available from:

<https://paineldeprecos.planejamento.gov.br/>

99. Janssen-Cilag. Bula do medicamento: Stelara. 2022.
100. LTDA SMF. Bula do medicamento: prednisona. 2022.
101. LTDA FKB. Bula do medicamento: Succinato Sódico de Metilprednisolona. 2022.
102. FARMACÊUTICA B. Bula do medicamento: Metotrexato. 2022.
103. FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP. Bula do medicamento: FURP-azatioprina. 2022.
104. Zaltman C, Parra RS, Sassaki LY, Santana GO, Ferrari M de LA, Miszputen SJ, et al. Real-world disease activity and sociodemographic, clinical and treatment characteristics of moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Brazil. *World J Gastroenterol*. 2021 Jan;27(2):208–23.
105. Ministério da Saúde. Brasil. SIGTAP - Sistema de gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. 2016.
106. Wu B, Wang Z, Zhang Q. Cost-Effectiveness of Different Strategies for the Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Oct;24(11):2291–302.
107. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia I e IE em S. O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS [Internet]. 2022 [cited 2023 May 4]. p. 112. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiar-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
108. IBGE. PIB cresce 2,9% em 2022, mas registra queda no último trimestre [Internet]. Seção Economia - Portal UOL. 2022 [cited 2023 Feb 3]. Available from: <https://economia.uol.com.br/noticias/redacao/2023/03/02/pib-4-trimestre-2022-ibge.htm>
109. Ehrenberg R, Griffith J, Theigs C, McDonald B. Dose Escalation Assessment Among Targeted Immunomodulators in the Management of Inflammatory Bowel Disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Jun;26(6):758–65.
110. Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel J-F. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016 Jan;7(1):e135.
111. Sands BE, Oortwijn A, Rijnders N, Izanec J, Gasink C, Jacobstein D, et al. P317 Characterisation of patients with delayed response to ustekinumab for Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2019 Jan;13(Supplement_1):S259–60.
112. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 May;33(9):987–95.
113. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, Ainsworth MA. Optimizing Treatment with TNF Inhibitors in Inflammatory Bowel Disease by Monitoring Drug Levels and Antidrug Antibodies. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Aug;22(8):1999–2015.
114. Gisbert JP, Panés J. Loss of Response and Requirement of Infliximab Dose Intensification in Crohn's Disease: A Review. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104(3):760–7.
115. Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of Response and Need for Adalimumab

- Dose Intensification in Crohn's Disease: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):674–84.
116. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. 2019.
 117. BRASIL. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério da Saúde. 2014;
 118. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND EXCELLENCE. Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment [Internet]. 2017 [cited 2023 Mar 8]. p. 1–19. Available from: https://www.cortellis.com/hta/events/ustekinumab-nice-2017-211555-38447?eac_id=42
 119. Haute Autorité de Santé. Ustekinumab [Internet]. Internet. 2017 [cited 2023 Mar 8]. p. 1–27. Available from: https://www.cortellis.com/hta/events/ustekinumab-has-2017-198852-37706?eac_id=42
 120. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Daratumumab (Darzalex). 2017. p. 18.
 121. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Ustekinumab - Public Summary Document [Internet]. Internet. 2017 [cited 2023 Mar 8]. Available from: <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-03/ustekinumab-psd-march-2017>
 122. Scottish Medicines Consortium. ustekinumab 130mg concentrate for solution for infusion and 90mg solution for injection (Stelara®) [Internet]. Internet. 2017 [cited 2023 Mar 8]. Available from: https://www.cortellis.com/hta/events/ustekinumab-smc-2017-211551-38444?eac_id=42
 123. W.J. S, B.G. F, R.N. F, E. S, M.R. F, S. K, et al. A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2008 Oct;135(4):1130–41.
 124. W.J. S, C. GGG, L.-L. G, M.A. B, J. J, C. GGG, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2012 Oct;367(16):1519–28.
 125. Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2020;21(1):9–20.
 126. Attauabi M, Burisch J, Seidelin JB. Efficacy of ustekinumab for active perianal fistulizing Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis of the current literature. *Scand J Gastroenterol*. 2021 Jan;56(1):53–8.
 127. B. V, C. M, R.L. W, G. M, M.A. D, M. N, et al. Letter of Thanks for UEG Week 2022 Reviewers. *United Eur Gastroenterol J*. 2022 Oct;10(S8):1–3.
 128. Colombel J-F, Gasink C, Oortwijn A, Van Kruchten R, Sloan S, Laliman V, et al. Combined clinical and biological response (concomitant CRP and faecal calprotectin reductions) in induction and maintenance from the phase 3 ustekinumab Crohn's disease studies. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2018;12:S243. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L621355095&from=export>

129. P. R, C. G, M. B, Y. L, J. J, L.-L. G, et al. A multicentre, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ustekinumab, a human interleukins-12/23p40 mab, in moderate-severe Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor alpha: UNITI-1. *J Crohn's Colitis*. 2016;10(Supplement 1):S11–2.
130. Y. G, M. M, M.-H. C, Z. C, J. L, A.H. X, et al. Network meta-regression for ordinal outcomes: Applications in comparing Crohn's disease treatments. *Stat Med*. 2020;39(13):1846–70.
131. Hindryckx P, Zou GY, Feagan BG, Garg SK, Singh JA, Lobaton T, et al. Biologic drugs for induction and maintenance of remission in Crohn's disease: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;2017(8). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617691046&from=export>
132. R. G, B.P. M, S. P, M. R, A.L. L, Garg R, et al. Postoperative outcomes after preoperative ustekinumab exposure in patients with crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol*. 2021;34(5):691–8.
133. Rolston VS, Kimmel J, Popov V, Bosworth BP, Hudesman D, Malter LB, et al. Ustekinumab Does Not Increase Risk of Adverse Events: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Dig Dis Sci*. 2021 May;66(5):1631–8.
134. Meserve J, Ma C, Dulai PS, Jairath V, Singh S. Effectiveness of Reinduction and/or Dose Escalation of Ustekinumab in Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Dec;20(12):2728-2740.e1.
135. C. M, R. V, A. F, J. C, E. R, O. K, et al. Effectiveness and Safety of Combination Biologic or Small Molecule Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2023;17(Supplement 1):i825–6.
136. Ministério da Saúde., Secretaria de Atenção à Saúde., Complexidade D de AE e TCG de M e A. Diretrizes para atenção integral às pessoas com doenças raras no Sistema Único de Saúde - SUS. 2014. p. 41.

ANEXO 1

Tabela 35. Estratégia de busca para a metodologia descrita na revisão sistemática.

PUBMED

((("Crohn Disease"[Mesh] OR Crohn's Enteritis [TIAB] OR Regional Enteritis [TIAB] OR Crohn's Disease [TIAB] OR Crohns Disease [TIAB] OR Inflammatory Bowel Disease 1 [TIAB] OR Enteritis, Granulomatous [TIAB] OR Granulomatous Enteritis [TIAB] OR Enteritis, Regional [TIAB] OR Ileocolitis [TIAB] OR Colitis, Granulomatous [TIAB] OR Granulomatous Colitis [TIAB] OR Ileitis, Terminal [TIAB] OR Terminal Ileitis [TIAB] OR Ileitis, Regional [TIAB] OR Regional Ileitides [TIAB] OR Regional Ileitis [TIAB])) AND ("Ustekinumab" [Supplementary Concept] OR Stelara OR CNTO 1275 OR CNTO-1275)) AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti])) OR meta-analysis[tiab] OR Network Meta-Analysis[tiab] OR Network Meta-Analyses [tiab] OR systematic review[pt] OR randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]))))

Resultados: 165

COCHRANE

1. MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees/1788
2. Ustekinumab/1092
3. Stelara/100
4. CNTO 1275/32
5. CNTO-1275/32
5. #2 OR #3 OR #4 OR #5/1103
6. #1 AND #6/54

Cochrane Reviews: 8

LILACS

("Doença de Crohn" OR "Crohn Disease" OR "enfermedad de Crohn" OR "colitis granulomatosa" OR "enteritis granulomatosa" OR "enteritis regional" OR "ileítis regional" OR "ileítis terminal" OR "Colite Granulomatosa" OR "Enterite Granulomatosa" OR "Enterite Regional" OR "Ileocolite" OR "Ileíte Regional" OR "Ileíte Terminal") AND ("Ustekinumab" OR "Ustekinumabe" OR "Stelara")

Resultados: 9

EMBASE via Ovid

Embase <1996 a 01 Maio 2023>

- 1 Crohn disease/ (95893)
- 2 crohn disease.mp. (99419)
- 3 ustekinumab/ (12326)
- 4 ustekinumab.mp. (12631)
- 5 stelara.mp. (603)
- 6 1 or 2 (99419)
- 7 3 or 4 or 5 (12638)
- 8 6 and 7 (3770)
- 9 exp "randomized controlled trial"/ (737502)
- 10 exp "systematic review"/ (378142)
- 11 meta-analy:.mp. (431313)
- 12 9 or 10 or 11 (1375873)
- 13 8 and 12 (543)

Resultados: 543

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 2

Tabela 36. Lista de exclusão dos estudos da revisão sistemática.

Primeiro Autor	Ano	Motivo de Exclusão
1. Sandborn (123)	2008	Excluído por ser um estudo clínico randomizado de fase II
2. Sandborn (124)	2012	Excluído por ser um estudo clínico randomizado de fase II
3. Kawalec (125)	2017	Excluído por incluir estudo clínico randomizado de fase II
4. Attauabi (126)	2021	Excluído por apresentar resultados de estudos observacionais
5. Verstockt (127)	2022	Excluído por ser uma carta de agradecimento
6. J -F (128)	2018	Excluído por ser um abstract de conferência
7. Rutgeerts (129)	2016	Excluído por ser um abstract de conferência
8. Gwon (130)	2020	Excluído por apresentar comparadores fora da pergunta de pesquisa
9. Hindryckx (131)	2017	Excluído por ser um protocolo de estudo
10. Garg (132)	2021	Excluído por ser um estudo de mundo real
11. Rolston (133)	2021	Excluído por apresentar resultados agrupados de todas as indicações de umequinumabe
12. Meserve (134)	2022	Excluído por ser um estudo de mundo real
13. Gosh (135)	2023	Excluído por ser um abstract de conferência

ANEXO 3

Avaliação do Risco de Viés RoB 2.0

Tabela 37. Domínio 1: Risco de viés no processo de randomização.

Questões	Análise da Resposta clínica	Análise da Remissão clínica	Análise da QVRS	Análise de EAs	Análise da Cicatrização de mucosa	Comentários
1.1. A sequência de alocação dos participantes foi aleatória	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Foi realizada uma randomização permutada em blocos, os autores citam a utilização de um computador para geração randomizada.
1.2. Foi mantido o sigilo de alocação dos participantes até eles serem recrutados e alocados para as intervenções?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	O protocolo apresenta informações relevantes do método utilizado para manter o sigilo da alocação, por exemplo, a numeração das medicações, embalagens idênticas e outros aspectos que parecem garantir o sigilo da alocação.
1.3 As diferenças na linha de base entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	Não	Não	Não	Não	Não	Os dados demográficos e características clínicas foram bem balanceadas entre os dois grupos de estudo
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Não parecem existir problemas sérios nesse domínio

Tabela 38. Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas.

Questões	Análise da Resposta clínica	Análise da Remissão clínica	Análise da QVRS	Análise de EAs	Análise da Cicatrização de mucosa	Comentários
2.1. Os participantes tinham conhecimento em relação as intervenções	Não	Não	Não	Não	Não	Os participantes não possuíam conhecimento da intervenção fornecida

fornecidas a eles durante o estudo?						
2.2. Os cuidadores ou pessoas que estavam entregando as intervenções tinham conhecimento em relação as intervenções fornecidas aos participantes durante o estudo?	Não	Não	Não	Não	Não	Estudo duplo cego, então participantes, cuidadores e investigadores não sabiam as intervenções fornecidas
2.3. Se as perguntas 2.1 e 2.2 foram respondidas como Sim, parcialmente ou nenhuma informação: Os desvios da intervenção pretendida surgiu devido ao contexto de estudo?	-	-	-	-	-	-
2.4. Se a pergunta 2.3 foi respondida como Sim/ Parcialmente Sim: Os desvios provavelmente afetaram o desfecho?	-	-	-	-	-	-
2.5. Se a pergunta 2.4 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim: Os desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos?	-	-	-	-	-	-
2.6. Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da intervenção alocada?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Foram reportados os resultados da população ITT garantindo a randomização e consequentemente o equilíbrio entre os grupos

2.7. Se a pergunta 2.6 foi respondida como Não/Parcialmente Não/Nenhuma informação: Existiu potencial para um impacto substancial no resultado da falha de analisar os participantes no grupo em que foram randomizados?		-	-	-	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Não parecem existir problemas sérios nesse domínio

Tabela 39. Domínio 3: Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho.

Questões	Análise da Resposta clínica	Análise da Remissão clínica	Análise da QVRS	Análise de EAs	Análise da Cicatrização de mucosa	Comentários
3.1. Os dados para esse desfecho estão disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Os autores explicam que no caso de dados faltantes, foi considerado que o paciente não atingiu o desfecho. Por exemplo, dados faltantes de remissão clínica, resposta, foi concluído que o paciente não atingiu a remissão/resposta. Citam ainda que a população <i>intention-to-treat</i> foi a população randomizada na fase de indução e manutenção.
3.2. Se a pergunta 3.1 foi respondida como Não/Parcialmente não/Nenhuma informação: Existe evidência que o resultado não foi enviesado pelos dados faltantes do desfecho?	-	-	-	-	-	-

3.3. Se a pergunta 3.2 foi respondida como Não/Parcialmente não: A perda de dados do desfecho poderia depender de seu valor verdadeiro?	-	-	-	-	-	-
3.4. Se a pergunta 3.3 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim ou Nenhuma informação: É provável que a perda de dados do desfecho dependa do seu valor verdadeiro?	-	-	-	-	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Não parecem existir problemas sérios nesse domínio

Tabela 40. Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho.

Questões	Análise da Resposta clínica	Análise da Remissão clínica	Análise da QVRS	Análise de EAs	Análise da Cicatrização de mucosa	Comentários
4.1. O método de mensuração do desfecho foi inapropriado?	Não	Não	Não	Não	Não	Os desfechos pré-estabelecidos foram reportados na publicação, a frequência de avaliação e método utilizado também foi descrito de forma transparente.

4.2. A mensuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	Não	Não	Não	Não	Não	Não foram identificadas diferenças
4.3. Se as respostas 4.1. e 4.2 foram respondidas como Não/Parcialmente Não/Nenhuma informação: Os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Não	Não	Não	Não	Não	Os investigadores não estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes.
4.4. Se a resposta 4.3 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim/Nenhuma informação: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	-	-	-	-	-
4.5. Se a pergunta 4.4. foi respondida como Sim/Parcialmente Sim/Nenhuma informação: É provável que a avaliação do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	-	-	-	-	-
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Não parecem existir problemas sérios nesse domínio

Tabela 41. Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado reportado.

Questões	Análise da Resposta clínica	Análise da Remissão clínica	Análise da QVRS	Análise de EAs	Análise da Cicatrização de mucosa	Comentários
5.1. Os dados que produziram o resultado foram analisados de acordo com o plano de análise pré – especificado, o qual foi finalizado antes dos dados não cegos dos desfechos estarem disponíveis para análise?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Os desfechos foram pré especificados no protocolo e foram informados com detalhes suficientes e reportados nas respectivas publicações
O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado nos resultados de...						
5.2. ...múltiplas mensurações elegíveis (ex. escalas, definições, pontos do seguimento) do desfecho dentro do domínio desfecho?	Não	Não	Não	Não	Não	
5.3. ...múltiplas análises elegíveis do dado?	Não	Não	Não	Não	Não	
Julgamento do risco de viés	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Não parecem existir problemas sérios nesse domínio

ANEXO 4

Tabela 42. Frequências e custos unitários dos recursos médicos necessários por estado de saúde.

Fonte	Recurso	Estado de saúde						Custos	
		Remissão	Resposta/Doença leve	Doença moderada a grave	Cirurgia	Complicações após cirurgia	Remissão pós cirúrgica	Custo unitário	Referência de custo SIGTAP
Wu e cols., 2018 ⁽¹⁰⁶⁾	Consulta médica	2	4,5	6,5	1,5	1,75	2	R\$ 10,00	301010072
	Hospitalização	0,3	0,3	0,3	0	3,25	0,3	R\$ 339,84	DATASUS (CID K50, mediana do Valor Total, colunas separadas por identificação do paciente)
	Endoscopia eletiva	0,2	0,5	2	1,25	0,65	0,2	R\$ 8,16	209010037
	Endoscopia de emergência	0	0,25	0,75	0,5	0,13	0	R\$ 48,16	209010037
	Exame de sangue	3,25	3,9	6,5	1,5	3,25	3,25	R\$ 4,11	202020380
Relatório 480 - CONITEC ⁽⁸⁸⁾	Colonoscopia	0,2	0,5	2	1,25	0,65	0,2	R\$ 112,66	209010029
	Colonoscopia de emergência	0	0,25	0,75	0,5	0,13	0	R\$ 112,66	209010029

Fonte: Wu e cols., 2018 (106); Relatório 480 da CONITEC (88); SIGTAP (105); DATASUS (86).

ANEXO 5

Tabela 43. Microcusteio de uso de recursos médicos por estado de saúde.

Fonte	Recurso	Remissão	Resposta/Doença leve	Doença moderada a grave	Cirurgia	Complicações após cirurgia	Remissão pós cirúrgica
Wu et al., 2018 ⁽¹⁰⁶⁾	Consulta médica	R\$ 1,54	R\$ 3,46	R\$ 5,00	R\$ 1,15	R\$ 1,35	R\$ 1,54
	Hospitalização	R\$ 7,84	R\$ 7,84	R\$ 7,84	-	R\$ 84,96	R\$ 7,84
	Endoscopia eletiva	R\$ 0,74	R\$ 1,85	R\$ 7,41	R\$ 4,63	R\$ 2,41	R\$ 0,74
	Endoscopia de emergência	-	R\$ 0,93	R\$ 2,78	R\$ 1,85	R\$ 0,48	-
	Exame de sangue	R\$ 1,03	R\$ 1,23	R\$ 2,06	R\$ 0,47	R\$ 1,03	R\$ 1,03
Relatório 480 - CONITEC ⁽⁸⁸⁾	Colonoscopia	R\$ 1,73	R\$ 4,33	R\$ 17,33	R\$ 10,83	R\$ 5,63	R\$ 1,73
	Colonoscopia de emergência	-	R\$ 2,17	R\$ 6,50	R\$ 4,33	R\$ 1,13	-
Total		R\$ 12,88	R\$ 21,82	R\$ 48,92	R\$ 23,28	R\$ 96,98	R\$ 12,88

ANEXO 6

Ofício de fornecimento ustequinumabe 130 mg

SÃO PAULO, 05 DE MAIO DE 2023

AO COMITÊ DE ACESSO GERENCIADO DA CONITEC

JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA., pessoa jurídica de direito privado, com escritório situado à Avenida Presidente Juscelino Kubitscheck, 2041, bairro Vila Nova Conceição, São Paulo/SP, devidamente inscrita no CNPJ sob o nº 51.780.468/0001-87, doravante denominada ("**JANSSEN**"), vem, através de seus representantes legais, expor o que segue.

A JANSSEN apresenta-lhes a proposta, como abaixo encontra-se detalhado, para fornecimento das doses de indução, conforme descrito no dossiê (página 97), que têm como objetivo minimizar incertezas na fase de início do tratamento com ustequinumabe, além de contribuir com a celeridade do tratamento, tendo em vista a gravidade da doença.

É importante ressaltar que, além das incertezas de volume e resposta na fase de tratamento mencionada, há um despendimento maior de recurso orçamentário devido ao maior consumo de ampolas e consequentemente miligramas. Com isso, a presente proposta visa ofertar gratuitamente de 2 a 4 frascos de 130mg por novo paciente a depender do peso, ficando para o Ministério da Saúde à responsabilidade de adquirir a apresentação de 45mg de ustequinumabe para a etapa de manutenção, até a progressão da doença de acordo com critério médico. Vale reforçar que, atualmente, a Janssen e o Ministério da Saúde já possuem um contrato vigente de ustequinumabe 45mg para atendimento dos pacientes com psoríase no Sistema Único de Saúde.

Esse cálculo de doses é baseado no peso e pode variar conforme tabela abaixo:

INFUSÃO IV de ~6mg/kg*	
PESO DO PACIENTE	FRASCOS
≤ 55kg	2 Frascos de 130 mg
> 55kg a ≤ 85kg	3 Frascos de 130 mg
> 85kg	4 Frascos de 130 mg

A proposta não deve alterar o processo logístico atual, seguido conforme exposto abaixo:

1. Atualmente o Ministério da Saúde já possui um contrato de uestequinumabe 45mg subcutâneo em vigor com a Janssen, no mesmo contrato sugerimos um termo aditivo da apresentação de 130mg infusional
2. A informação dos quantitativos da apresentação de 45mg e 130mg será discutida conforme processo atual, entre o MS e os estados com a finalidade da elaboração das pautas de distribuições trimestrais.
3. O volume da apresentação de 130mg fornecida pela Janssen, terá como base a informação do número de novos pacientes sinalizados pelos estados ao Ministério da Saúde, que irá compor a pauta de distribuição conforme descrito acima, podendo este ainda ser validado pela Janssen.
4. A logística do quantitativo da apresentação do 130mg será de responsabilidade Janssen e acontecerá da mesma forma que a apresentação de 45mg, conforme pauta estadual sinalizada pelo Ministério da Saúde.

Destaca-se ainda, que a Janssen possui experiência e um robusto programa de suporte ao paciente, conforme demonstrado com outras terapias e disponibilizará, se necessário, o serviço de infusão da apresentação de uestequinumabe 130mg, contribuindo para que barreiras nessa fase sejam mitigadas.

No mais, acreditamos que dessa forma, estaremos eliminando importantes barreiras de acesso à terapia inovadora de uestequinumabe, contribuindo para que incertezas na fase de indução sejam mitigadas, garantindo que o tratamento seja disponibilizado para a população correta apresentado no modelo econômico deste pleito.

Mediante o exposto acima, a JANSSEN pede gentilmente que seja apreciado por esse comitê a referida proposta dentro dos parâmetros de razão de custo efetividade e impacto orçamentário apresentado neste objeto, considerando o preço de R\$ 3.208,84 isento de ICMS da apresentação de 45mg mais a fase de indução com 130mg sendo fornecida pela Janssen, sem custo ao Ministério da Saúde, que pode variar de 2 a 4 frascos por paciente.

Certos de vossa compreensão, ficamos à disposição para quaisquer esclarecimentos que se façam necessários.

Atenciosamente,



Christel Arce

JANSSEN CILAG FARMACÊUTICA LTDA.

Christel Arce Lizano

Diretora de acesso Brasil

Avenida Presidente Juscelino Kubitscheck, 2041 – Vila Nova Conceição
São Paulo, SP - CEP: 04543-011 SAC: 0800 7011851