



Brasília, DF | Dezembro de 2024

## Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº

### Vedolizumabe

para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave ativa  
após falha, intolerância ou contraindicação a um anti-TNF

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

#### **Elaboração, distribuição e informações**

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

#### **Elaboração do relatório**

Henry Dan Kiyomoto - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Revisão**

DGITS/ SECTICS /MS

#### **Monitoramento do Horizonte Tecnológico**

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Thaís Conceição Borges - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

#### **Perspectiva do paciente**

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros- CITEC/DGITS/SECTICS/MS

#### **Coordenação**

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/ SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/ SECTICS /MS

#### **Supervisão**

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

## MARCO LEGAL

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

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

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

## AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde

(SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma Prisma.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 2. Eficácia comparativa de agentes biológicos para indução de remissão clínica (verde) e resposta clínica (azul) em pacientes sem uso prévio de biológicos com doença de Crohn moderada a grave usando metanálise de rede, expressa como odds ratio (OR) com intervalos de confiança de 95%. As comparações são lidas da esquerda para a direita; OR para comparações na célula em comum entre o tratamento definidor de coluna e linha. Para indução de remissão clínica, o OR >1 favorece o tratamento definidor de linha. Para a indução da resposta clínica, o OR>1 favorece a coluna que define o tratamento. Adaptado de Singh e cols. 2021 (12).....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 3. Eficácia comparativa de agentes biológicos para indução de remissão clínica (verde) e resposta clínica (azul) em pacientes que fizeram uso prévio de biológicos com doença de Crohn moderada a grave usando metanálise de rede, expressa como odds ratio (OR) com intervalos de confiança de 95%. As comparações são lidas da esquerda para a direita; OR para comparações na célula em comum entre o tratamento definidor de coluna e linha. Para indução de remissão clínica, o OR >1 favorece o tratamento definidor de linha. Para a indução da resposta clínica, o OR>1 favorece a coluna que define o tratamento. Adaptado de Sigh e cols. 2021 (12).....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 4. Eficácia comparativa de agentes biológicos para manutenção da remissão clínica em pacientes com doença de Crohn moderada a grave usando metanálise de rede (NMA), expressa como odds ratios (OR) com intervalos de confiança de 95%. As comparações são lidas da esquerda para a direita; OR para comparações na célula em comum entre o tratamento definidor de coluna e linha. Para a manutenção da remissão clínica, OR >1 favorece o tratamento definidor de linha. .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
Figura 5. Segurança comparativa de agentes biológicos para risco de eventos adversos sérios (EAS) e quaisquer infecções em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, usando metanálise de rede, expressa como odds ratio (OR) com intervalos de confiança de 95%. As comparações são lidas da esquerda para a direita; OR para comparações na célula em comum entre o tratamento definidor de coluna e linha. Para eventos adversos graves, OR <1 favorece o tratamento definidor de linha. Para o risco de infecções, OR <1 favorece o tratamento definidor de coluna. <b>Erro! Indicador não definido.</b>	
Figura 6. Avaliação da qualidade da NMA, estudo Singh e cols. 2021(12) seguindo os critérios do AMSTAR-2. ....	25
Figura 7. Risk of Bias dos ensaios clínicos incluídos na metanálise em rede.....	25

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Documento de patente do medicamento vedolizumabe depositados no INPI.....	16
Tabela 2. Cenários do modelo econômico de custo-minimização, encaminhado pelo demandante.....	31
Tabela 3. Modelo de custo-minimização, SE/Conitec .....	32
Tabela 4. Preço proposto para a incorporação. .....	32
Tabela 5. Custo de tratamento do 1º ano: Fase de indução + manutenção .....	33
Tabela 6. Custo de tratamento do 2º ano: Fase de manutenção.....	33

Tabela 7. Custo de tratamento do incremental.....	34
Tabela 8. Parâmetros considerados na estimativa da população elegível.....	35
Tabela 9. População elegível para uso de vedolizumabe e/ou ustequinumabe.....	36
Tabela 10. Base de pacientes com as taxas de difusão do vedolizumabe.....	36
Tabela 11. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário conservador (em R\$).....	37
Tabela 12. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário Moderado (em R\$).....	37
Tabela 13. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário Agressivo (em R\$).....	38

## **LISTA DE QUADROS**

<b>Quadro 1.</b> Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) para classificação da Doença de Crohn (4).....	11
<b>Quadro 2.</b> Ficha técnica da tecnologia. ....	14
Quadro 3. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.....	17
<b>Quadro 4.</b> Avaliação pela SE/Conitec dos estudos selecionados pelo demandante.....	19
Quadro 5. Qualidade das evidências (GRADE).....	27
<b>Quadro 6.</b> Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	30
<b>Quadro 7.</b> Medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas com DC moderada a grave. ....	41

## Sumário

1. APRESENTAÇÃO .....	8
2. CONFLITOS DE INTERESSE .....	8
3. RESUMO EXECUTIVO .....	9
4. INTRODUÇÃO.....	11
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	11
4.2. Tratamento recomendado .....	12
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
5.1.Preço proposto para a tecnologia .....	15
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS .....	17
6.1.Evidências apresentadas pelo demandante.....	17
6.2.Avaliação crítica das evidências.....	18
6.3.Evidência clínica.....	19
6.4. Qualidade metodológica dos estudos .....	25
6.5 Certeza da evidência.....	26
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS .....	29
7.1.Avaliação econômica .....	29
7.1.1 Modelos e parâmetros incluídos	30
7.1.2 Custos	32
7.1.3. Resultados	33
7.1.4 Análise de sensibilidade	34
7.1.5 Limitações da avaliação econômica	34
7.2. Análise de impacto orçamentário.....	34
7.2.1 População elegível	35
7.2.2 Custos de tratamento	36
7.2.3 Resultados	37
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	40
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	41
11.CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	44
12.PERPESCTIVA DO PACIENTE.....	45
13.MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
14.RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC .....	46
15.REFERÊNCIAS .....	46
ANEXO 1.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>

## **1. APRESENTAÇÃO**

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas pela Takeda Pharma Ltda. sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do vedolizumabe (Entyvio®) para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação a um anti-TNF, no Sistema Único de Saúde (SUS), visando avaliar sua incorporação de uso no SUS.

## **2. CONFLITOS DE INTERESSE**

Os autores declaram não ter conflitos de interesse com a matéria.

Relatório preliminar

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Vedolizumabe

**Indicação:** Tratamento da doença de Crohn moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação a um anti-TNF.

**Demandante:** Takeda Pharma Ltda.

**Contexto:** A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por inflamação transmural do trato gastrointestinal, e sua fisiopatologia envolve uma interação complexa entre susceptibilidade genética, fatores imunológicos e ambientais (1). Em todo o mundo, a incidência de DC está aumentando, sendo maior em nações do ocidente (2). No Brasil, a prevalência da DII aumentou de 30,0/100.000 em 2012 para 100,1/100.000 em 2020; com a prevalência da DC crescendo de 12,6/100.000 a 33,7/100.000 no mesmo período. O tratamento desta doença tem o objetivo de induzir a doença para o estado de remissão e manter a doença em remissão.

**Pergunta:** Vedolizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento da doença de Crohn ativa moderada a grave após falha, intolerância ou contraindicação aos anti-TNF, comparado ao ustekinumabe?

**Evidências científicas:** Foram identificadas quatro revisões sistemáticas com metanálise em rede (do inglês Network Meta-Analysis (NMA)), no entanto, a mais recente foi o estudo que identificou o maior número de ensaios clínicos randomizados que são relevantes para o contexto. Desta forma, foi o único estudo considerado como evidência. A NMA identificou 5 ensaios clínicos randomizados que envolviam o vedolizumabe e o ustekinumabe, mas nenhum ensaio fazia comparações diretas, então os resultados são baseados em comparação indireta. A análise de qualidade da evidência foi considerada baixa, devido a risco de viés identificado em alguns ensaios clínicos e devido a imprecisão dos resultados. Todos os desfechos analisados, não mostraram diferença estatisticamente significante entre as duas tecnologias. Indução de remissão em pacientes *naïve* para anti-TNFs, OR 1.32 (0.54 a 3.23); Indução de remissão em pacientes que falharam/intolerantes ao anti-TNFs, OR 1.57 (0.80 a 3.06); Resposta clínica em pacientes *naïve* para anti-TNFs, OR 1.62 (0.87 a 3.00), resposta clínica em pacientes que falharam/intolerantes ao anti-TNFs, OR 1.40 (0.68 a 2.87); Manutenção da remissão, OR 1.27 (0.69 a 2.36); Eventos adversos sérios, OR 0.75 (0.38 a 1.49); Infecções, OR 0.89 (0.52 a 1.52)

**Avaliação econômica:** Sobre o pressuposto de similaridade na eficácia e segurança, foi realizado uma análise de custo-minimização, que levou em consideração os custos médicos diretos (preço do medicamento e o preço da aplicação), em um modelo de 2 anos, pois há uma fase de indução da remissão e manutenção desta indução no primeiro ano e uma fase de manutenção da remissão no segundo ano. O custo total do vedolizumabe para os dois anos foi de R\$ 45.603,08 por paciente vs R\$ 62.572,58 por paciente para o uso do ustekinumabe. A diferença mostra uma economia de R\$ 16.969,50 por paciente, com o uso do vedolizumabe.

**Avaliação de impacto orçamentário:** Para a análise de impacto orçamentário (AIO), foi considerando um horizonte temporal de cinco anos. Devido à falta de dados de demanda aferida, sobre prevalência da DC no Brasil, a população elegível ao tratamento com vedolizumabe foi estimada pelo método epidemiológico. Desta forma, foi realizada

simulações com cenários mais conservador a mais agressivo em relação ao *market-share*. O impacto orçamentário incremental no primeiro ano foi de uma economia de aproximadamente R\$ 3,7 milhões e que pode chegar a R\$ 95,8 milhões no acumulado de 5 anos, no cenário mais agressivo.

**Experiência internacional:** A agência de avaliação de tecnologias inglesa, o *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), a Canada's Drug Agency (CDA – antiga CADTH) e a Escócia, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC), recomendaram o uso do vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou foram intolerantes à terapia convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF $\alpha$ ).

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foram identificadas seis tecnologias potenciais para o tratamento de pessoas com DC ativa moderada a grave. Risanquizumabe (anti-IL 23), registrada na Anvisa, EMA e FDA. Upadacitinibe (de uso oral, inibidora de JAK1), registrada na EMA e FDA. Ambas com parecer favorável do Nice e CDA. Ademais, miriquizumabe (anti-IL 23) e guselcumabe (anti-IL 23), em pré-registro na EMA e FDA; além de etrasimode (anti S1P1, de uso oral) e tulisoquibarte (anti TL1A), em fases 2/3 e 3 de pesquisa clínica.

**Considerações finais:** As evidências mostram que o vedolizumabe não mostrou diferença estatisticamente significante quando comparado ao ustekinumabe, nos diversos desfechos analisados, apesar de baixa qualidade da evidência. O preço proposto pelo demandante, utilizado na análise de custo-minimização mostrou que a tecnologia gerou economia ao SUS quando comparado ao ustekinumabe. Os resultados da análise de custo-minimização refletiram a economia calculada na análise do impacto orçamentário, mas esta economia pode estar superestimada se o número de pacientes for menor do que calculado, e, considerando a incerteza da magnitude de efeito de similaridade entre as tecnologias.

**Perspectiva do paciente:** Foi aberta a Chamada Pública nº 72/2024 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 11/10/2024 a 21/10/2024, e 208 pessoas se inscreveram. Durante seu relato, o representante, que faz uso do vedolizumabe desde 2019, relatou como foi a sua experiência com a doença de Crohn e com o uso desse medicamento, destacando o seu impacto positivo na sua qualidade de vida e no controle da doença.

**Recomendação preliminar da Conitec:** os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, presentes na 136ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05 de dezembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, com recomendação final desfavorável à incorporação ao SUS do vedolizumabe para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação a um anti-TNF. A recomendação desfavorável à incorporação levou em consideração a incerteza da magnitude do efeito, contrapondo, que a não diferença na eficácia, poderia ser uma diferença a favor ou contra ao vedolizumabe, e, desta forma, houve dúvidas se a análise de custo-minimização é a mais adequada. Discutiram também que na análise do impacto orçamentário, é necessário verificar a proporção de pacientes que necessitariam de doses adicionais, informação que deveria ser levado ao modelo de impacto orçamentário para confirmar o potencial de economia ao SUS.

## 4. INTRODUÇÃO

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A doença de Crohn (DC) é caracterizado por inflamação transmural do trato gastrointestinal, geralmente observada nas regiões perianal e íleo terminal. Apesar de ser uma doença inflamatória intestinal (DII), ela é diferente da colite ulcerativa, pois a DC é caracterizada por lesões descontínuas e segmentares. O processo de inflamação transmural crônica pode gerar fibrose, resultando em obstrução intestinal, além de perfuração dos tratos sinusais e posterior penetração na serosa, causando perfurações e fistulas (1).

Em relação às características clínicas, os sinais mais comuns observados em pacientes com DC incluem febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fistulas e fissuras perianais. Além disto, os sintomas mais comuns observados no momento do diagnóstico são: diarreia seguida por sangramento, perda de peso e dor abdominal (2).

A DC não tem cura, e sua história natural é caracterizada por doença ativa e remissões. Para diferenciar a doença ativa e a remissão da doença, o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) pode ser usada para classificar a doença.

Por apresentar uma boa correlação com o Índice de Atividade da DC (IADC) - padrão-ouro na classificação dos estágios da doença (4), o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) (3), apresentado no Quadro 1, é empregado com o objetivo de diferenciar a doença ativa da doença em remissão. As correlações com o IADC mostram que uma resposta clínica significativa (redução no IADC igual ou superior a 100 pontos), equivale a uma redução de  $\geq 3$  pontos na escala IHB, enquanto a remissão clínica ( $IADC \leq 150$  pontos) equivale a uma redução de  $\leq 4$  pontos nesse segundo índice.

**Quadro 1.** Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) para classificação da Doença de Crohn (4)

Variável	Descrição	Escore
A	Bem-estar geral	0 = muito bem 1= levemente comprometida 2= ruim 3= muito ruim 4= péssimo
B	Dor abdominal (dia anterior)	0= nenhum 1= leve 2= moderada 3= intensa
C	Número de evacuações líquidas por dia (dia anterior)	1 por evacuação
D	Massa abdominal	0= ausente 1= duvidosa 2= definida 3= definida e dolorosa
E	Complicações	1 por item: Dor nas articulações Inflamação ocular (uveíte) Eritema nodoso

		Úlcera aftosa Pioderma gangrenoso Fissura anal Nova fístula Abscesso
Total	Soma dos escores das variáveis A B	Interpretação: Remissão: <5 Doença leve: 5 a 7 Doença moderada: 8 a 16 Doença grave: >16

#### 4.2. Tratamento recomendado

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para doença de Crohn (PCDT-DC) publicado pelo Ministério da Saúde em 2017, o tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e as vezes cirúrgicas. O tratamento clínico tem o objetivo de induzir a remissão clínica, a melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso (2). O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento.

Sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteroides, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais (2,5). O tratamento pode ser dividido em duas partes, indução da remissão e manutenção da remissão. Na fase de indução da remissão é indicado o uso de corticosteroides, azatioprina associado ou não ao alopurinol, ou metotrexato. Na falha de alcançar a remissão livre de corticosteroides, o uso dos agentes anti-fator de necrose tumoral (anti-TNFs), infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe devem ser considerados. No tratamento da fase aguda, a terapia 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. Pode-se manter o uso de azatioprina após a suspensão dos anti-TNF (6). A terapia anti-TNF pode ser mantida se houver clara evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, devendo ser a continuidade do tratamento reavaliada a cada 12 meses. Pacientes em tratamento de manutenção que tiverem perda de resposta podem mudar de agente anti-TNF (8). Após 12 meses de tratamento com anti-TNF, pacientes que apresentarem remissão clínica e endoscópica (cicatrização da mucosa/ausência de ulcerações) podem ter o anti-TNF suspenso e realizar tratamento de manutenção com azatioprina. Segundo metanálise de estudos observacionais, o risco de recorrência da doença 6 e 12 meses após suspensão de anti-TNF em pacientes que atingiram remissão clínica e endoscópica é de 18% e 26%, respectivamente, versus 61% e 42% naqueles que atingiram apenas remissão clínica. Anti-TNF pode ser reiniciado em caso de recorrência (7).

No entanto, uma parcela significativa, entre 20 a 40% dos pacientes podem não responder primariamente aos anti-TNFs e 23–46% apresentam falha secundária com perda de resposta em longo prazo (8). Uma revisão sistemática mostrou que o segundo anti-TNF, após a falha do infliximabe, não induziu remissão e não induziu resposta em 57% e 37% dos pacientes, respectivamente. A taxa de remissão foi menor quando o motivo para troca do primeiro anti-TNF foi falha primária (30%), do que após falha secundária (45%), e do que troca por intolerância (61%). As taxas de resposta foram, respectivamente, 53%, 62% e 72% (8).

Desta forma, na 125ª Reunião Ordinária da Conitec, dezembro de 2023, o Comitê entendeu que existe uma necessidade médica não atendida e que o ustekinumabe apresenta benefícios clínicos claros à população de interesse (9). Mesmo com a nova opção de tratamento, entre 40% e 60% dos pacientes tratados com ustekinumabe (UST) não atingem resposta ou remissão clínica, respectivamente (10).

Assim, a empresa Takeda solicitou a incorporação do vedolizumabe, pois entendeu que poderia ser mais uma opção terapêutica para os pacientes que são contraindicados, intolerantes ou falharam ao uso dos anti-TNFs.

## 5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O vedolizumabe é uma anti-integrina, com o mecanismo de ação que tem ação seletiva no trato gastrointestinal (11).

Deve-se iniciar o tratamento com vedolizumabe intravenoso (IV), o qual deve ser administrado por profissionais de saúde preparados para manejar reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, caso ocorra. Monitoramento apropriado e medidas de suporte médico devem estar disponíveis para uso imediato enquanto vedolizumabe IV é administrado. Todos os pacientes devem ser observados continuamente durante cada infusão e até que a infusão esteja completa (11).

**Quadro 2.** Ficha técnica da tecnologia.

<b>Tipo</b>	Medicamento (administração intravenosa)
<b>Princípio ativo</b>	Vedolizumabe
<b>Nome comercial</b>	Entyvio®
<b>Apresentação</b>	Frasco-ampola, 300 mg
<b>Posologia</b>	Administração intravenosa. Indução: 300 mg - Semanas 0, 2 e 6. Os pacientes que não presentarem resposta podem se beneficiar de uma dose na Semana 10. Manutenção: 300 mg, a cada 8 semanas a partir da Semana 14. Alguns pacientes com redução da resposta podem se beneficiar de otimização da dose a cada 4 semanas
<b>Detentor do registro</b>	Takeda Pharmaceutical Company Limited
<b>Fabricantes</b>	Takeda Pharmaceutical Company Limited
<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	Tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um TNF-α.
<b>Indicação proposta pelo demandante</b>	Pacientes adultos com DC moderada a grave ativa que apresentaram falha, intolerância ou com contraindicação a anti-TNF.
<b>Contraindicações</b>	O vedolizumabe é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade (como dispneia, broncoespasmo, urticária, rubor e aumento da frequência cardíaca) ao vedolizumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto O vedolizumabe é contraindicado na presença de infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)

<b>Precauções</b>	Monitoramento apropriado e medidas de suporte médico devem estar disponíveis para uso imediato enquanto vedolizumabe IV é administrado.
<b>Eventos adversos</b>	Dispneia (comum), artralgia (muito comum), dor nas extremidades (muito comum) e reação no local da injeção (comum).

**Fonte:** “Entyvio® (vedolizumabe) [Bula]”(11).

## 5.1. Preço proposto para a tecnologia

Apresentação	Preço proposto pelo demandante	Preço máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18%*	Preço praticado em compras públicas (DLOG) <sup>#</sup>
Pó liofilizado para solução injetável, 300 mg	R\$ 3.140,00	R\$ 15.375,77	R\$ 3.888,54

\*CMED, atualizada em 03/09/2024. Acessado em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos medicamentos/cmed/precos>

<sup>#</sup>Não foi identificado compra de vedolizumabe no Banco de Preços em Saúde (BPS). Acesso em 18/11/2024. Acessado em: <http://bps-legado.saude.gov.br/login.jsf>

O preço proposto para incorporação do vedolizumabe para DC (R\$3.140,00) representa quase 80% de desconto frente ao PMVG 18% do medicamento e um desconto adicional de 19% frente ao último contrato para aquisição de vedolizumabe pelo Ministério da Saúde (Contrato DLOG 333/2023), compra realizada para retocolite ulcerativa. O demandante deixou explícito que caso o vedolizumabe seja incorporado para a DC, o preço proposto será mantido para a compra referente ao retocolite ulcerativa, e com base no último contrato assinado, em que o Ministério da Saúde adquiriu 17.980 unidades do medicamento, com valor global de aproximadamente R\$ 70 milhões, estima-se que haveria uma economia de mais de R\$ 13 milhões.

O custo do medicamento é maior no primeiro ano, pois na fase de indução da remissão são necessárias 8 doses (semana 0, 2, 6 e depois 8 em 8 semanas), R\$ 25.120,00. Na fase de manutenção, a dose de manutenção de 8 em 8 semanas pode ter ano com 6 doses e ano com 7 doses, então 6,5 doses por ano em média serão necessárias, R\$ 20.410,00.

## Patente

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™* – *Clarivate Analytics*, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration* – FDA), a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 04 de novembro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: ["vedolizumab"]
- (2) *Espacenet; PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Para o medicamento vedolizumabe, foram encontrados 3(três) documentos patentários na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1. Documento de patente do medicamento vedolizumabe depositados no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
<b>BR112013028169</b>	Formulação farmacêutica líquida estável compreendendo um anticorpo ANTI-a4β7e artigo manufaturado	Millennium Pharmaceuticals, INC. (US)	02/05/2032	Formulação <sup>(a)</sup>
<b>BR122019017265</b>	Usos de uma formulação farmacêutica líquida estável compreendendo um anticorpo ANTI-a4β7	Millennium Pharmaceuticals, INC. (US)	02/05/2032	Formulação <sup>(a)</sup>
<b>BR122021011134</b>	Formulação farmacêutica líquida estável compreendendo um anticorpo ANTI-a4β7 e artigo manufaturado	Millennium Pharmaceuticals, INC. (US)	02/05/2032	Formulação <sup>(a)</sup>

<sup>(a)</sup>Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulação, estágios de processamento do composto "bruto" à formulação finalizada, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética.

(Fonte: *Cortellis Intelligence*)

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996), e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas na Lei nº 9.279/1996 (Lei de Propriedade Industrial - LPI) com o disposto no art. 42 da Lei nº 9.279/1996.

Isto é, a Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula.

É sobremodo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI).

## 6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pela Takeda Pharma, sobre eficácia e segurança do vedolizumabe para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave ativa que apresentaram falha, intolerância ou contraindicação a anti-TNFs, visando avaliar sua incorporação no SUS.

### 6.1. Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências cuja estruturação encontra-se no Quadro 3, abaixo.

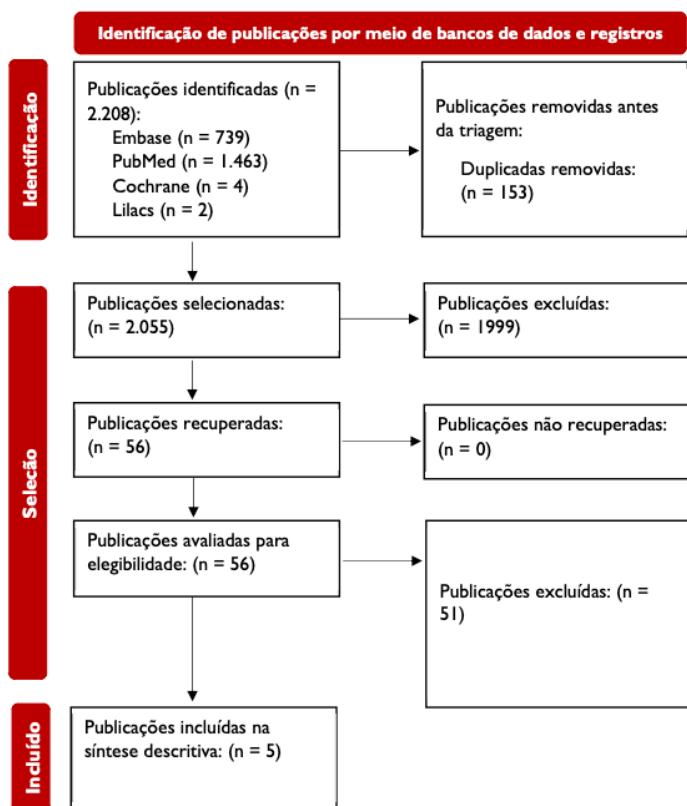
Quadro 3. Questão estruturada no formato PICO apresentada pelo demandante.

<b>População</b>	Pacientes adultos com DC moderada a grave ativa que apresentaram falha, intolerância ou com contraindicação a anti-TNF.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Vedolizumabe
<b>Comparação</b>	Ustequinumabe
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Eficácia: Remissão clínica, Resposta clínica, Qualidade de vida Segurança: Eventos adversos em geral, Eventos adversos graves.
<b>Desenho do estudo</b>	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise e ensaios clínicos randomizados

Pergunta: Vedolizumabe é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave ativa que apresentaram falha, intolerância ou com contraindicação a anti-TNF comparado ao Ustequinumabe?

Com base na pergunta PICO estruturada pelo demandante e por meio de estratégias de busca realizada nas bases de dados MEDLINE (via Pubmed), Embase, Cochrane library e Literatura Latino- Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), realizadas até 02/06/2024.

Desta forma, o demandante selecionou cinco estudos. O fluxograma da busca pelas evidências pode ser observado na **Erro! Fonte de referência não encontrada.**, abaixo.



**Figura 1.** Fluxograma Prisma

Fonte: Dossiê do demandante (Takeda Pharma)

## 6.2. Avaliação crítica das evidências

Mediante as evidências apresentadas pelo demandante foi considerado adequado o acrônimo PICO, assim como a pergunta de pesquisa, estratégia de busca, bases de dados pesquisadas, com exceção dos critérios de elegibilidade do tipo de estudos levantados pelo demandante.

Mesmo considerando a busca adequada, considerou-se relevante a realização de nova busca por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema, visto que a busca foi realizada no mês de junho de 2024. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na estratégia PICO como demonstrado na Tabela 1 e a busca foi realizada nas bases Medline (via Pubmed), Embase, The Cochrane Library, LILACS e no portal ClinicalTrials.gov. A estratégia de busca utilizada pela Conitec foi semelhante ao do demandante. Nenhum estudo adicional foi identificado além das citadas pelo demandante na busca realizada em 31/11/2024.

Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram consideradas somente as que atenderam ao acrônimo PICO e aos critérios de elegibilidade. No dossiê do demandante observa-se que dentre as cinco referências selecionadas, há quatro revisões sistemáticas com metanálise em rede (NMA do inglês Network Meta-Analyse) (12–15), e um estudo observacional, retrospectivo (16). No entanto, as revisões sistemáticas tinham objetivo similares e envolveram os mesmos

estudos, pertinentes a matéria, e, portanto, somente a revisão sistemática mais recente de Singh e cols., 2021 (12), será considerada na análise da evidência.

**Quadro 4.** Avaliação pela SE/Conitec dos estudos selecionados pelo demandante.

Estudos incluídos pelo demandante	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Kawalec e cols., 2017		Revisão sistemática com os estudos incluídos na revisão mais recente de Singh e cols. 2021
Pagnini e cols., 2018		Revisão sistemática com os estudos incluídos na revisão mais recente de Singh e cols. 2021
Singh e cols., 2018		Revisão sistemática com os estudos incluídos na revisão mais recente de Singh e cols. 2021
Onall e cols., 2022		Estudo observacional, retrospectivo
Singh e cols., 2021	X	

Considerando os critérios de elegibilidade elaborados pela SE/Conitec, percebe-se que menos estudos foram incluídos em comparação ao demandante, e, desta forma, foi incluído apenas um estudo de revisão sistemática com metanálise (do inglês Network Meta-analysis (NMA)) em rede com resultados de comparação indireta (12). Esta discrepância ocorreu em função dos critérios de elegibilidade dos estudos estabelecidos pela SE/Conitec do tipo de estudos incluídos e devido considerar somente o estudo de revisão sistemática mais recente, que contém todos os estudos referente a pergunta PICO. Ressalta-se que toda a evidência apresentada pelo demandante foi lida e ponderada para responder à pergunta de pesquisa deste relatório, sobre eficácia e segurança do vedolizumabe no tratamento de pacientes com DC moderada a grave ativa que apresentaram falha, intolerância ou com contraindicação a anti-TNF.

### 6.3. Evidência clínica

#### Singh e cols., 2021 (12)

Nesta NMA, Singh et al. (2021) (12), incluíram 15 ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram a eficácia e segurança de terapias biológicas, tanto na fase de indução ( $\geq 14$  dias), quanto manutenção ( $\geq 22$  semanas) do tratamento da doença de Crohn moderada a grave. As análises foram realizadas de forma separada para pacientes com (10 ECRs em 2.479 pacientes) e sem tratamento prévio com medicamentos biológicos, incluindo os anti-TNFs (15 ECRs em 2.931 pacientes).

No entanto, os resultados de vedolizumabe foram extraídos de três ECRs (17–19), enquanto os de ustekinumabe provieram de dois ECRs (20,21). Todos os ECRs que envolveram o vedolizumabe são estudos que usam comparação com uso de grupo placebo, e os ECRs que envolveram o ustekinumabe, um ECR usou grupo placebo e o outro ECR usou o

adalimumabe de grupo comparador. Desta forma, não foi identificado nenhum estudo *head-to-head* que comparou o vedolizumabe v.s. o ustekinumabe e estes ECRs foram utilizados para uma comparação indireta em um estudo de NMA que fez a comparação indireta do vedolizumabe v.s. ustekinumabe e outras tecnologias.

A NMA dividiu os pacientes em *naïve* de uso de biológicos e pacientes que fizeram uso e não obtiveram resposta ou foram intolerantes ao uso de biológicos e em desfechos de indução de remissão da doença e manutenção no estado de remissão da doença. No entanto, os estudos que analisaram manutenção da remissão só usaram os pacientes que obtiveram resposta clínica inicial.

### 6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

#### Pacientes sem uso prévio de biológicos – Indução de remissão (Resposta de diminuição de 100 no CDAI ou CDAI <150)

Na NMA, todos os agentes, exceto certolizumabe pegol, foram significativamente superiores ao placebo para induzir a remissão clínica. Não houve benefício de ustekinumabe sobre adalimumabe para induzir a remissão clínica (OR 1,11 [IC 95% 0,74 a 1,65]).

Na NMA, houve confiança muito baixa nas estimativas que apoiam o uso de do ustekinumabe em pacientes *naïve* de biológicos. Não houve diferença significativa entre ustekinumabe e vedolizumabe, indução de remissão clínica OR 1,32 (0,54 a 3,23) e para resposta clínica OR 1,62 (0,87 a 3,00), **Erro! Fonte de referência não encontrada..** No geral, o infliximabe em combinação com azatioprina (SUCRA 0,96) e infliximabe sozinho (SUCRA 0,81) foi classificado como o mais alto, seguido por adalimumabe (SUCRA 0,67), ustekinumabe (SUCRA 0,58), risankizumabe (SUCRA 0,49), vedolizumabe (SUCRA 0,45) e certolizumabe pegol (SUCRA 0,15).

Remissão clínica									
Resposta clínica	Infliximab	0.61 (0.31,1.19)	1.50 (0.54,4.22)	2.65 (0.70,10.02)	1.72 (0.61,4.87)	2.07 (0.63,6.87)	2.28 (0.73,7.06)	4.53 (1.49,13.79)	6.17 (2.54,15.01)
	0.56 (0.36,0.87)	Infliximab + Thiopurine	2.49 (0.73,8.52)	4.38 (0.99,19.45)	2.85 (0.83,9.82)	3.43 (0.87,13.54)	3.76 (1.01,14.03)	7.49 (2.04,27.49)	10.20 (3.34,31.10)
	8.84 (1.95,40.03)	15.88 (3.29,76.64)	Adalimumab	1.76 (0.76,4.08)	1.15 (0.66,1.99)	1.38 (0.51,3.69)	1.51 (0.61,3.74)	3.01 (1.25,7.27)	4.10 (2.31,7.27)
	-	-	-	Adalimumab + Thiopurine	0.65 (0.24,1.77)	0.78 (0.21,2.85)	0.86 (0.25,2.95)	1.71 (0.51,5.77)	2.33 (0.84,6.43)
	7.90 (1.78,35.10)	14.18 (2.99,67.26)	0.89 (0.61,1.31)	-	Ustekinumab	0.83 (0.31,2.21)	1.32 (0.54,3.23)	2.63 (1.10,6.28)	3.58 (2.05,6.25)
	-	-	-	-	Risankizumab	1.10 (0.38,3.19)	2.19 (0.77,6.21)	2.98 (1.33,6.64)	
	12.76 (2.76,59.08)	22.91 (4.64,113.02)	1.44 (0.75,2.80)	-	1.62 (0.87,3.00)	-	Vedolizumab	1.99 (0.75,5.26)	2.71 (1.34,5.48)
	15.08 (3.46,65.83)	27.08 (5.81,126.25)	1.71 (1.02,2.84)	-	1.91 (1.21,3.00)	-	Certolizumab Pegol	1.36 (0.70,2.66)	
	22.00 (5.17,93.56)	39.49 (8.68,179.61)	2.49 (1.62,3.82)	-	2.79 (1.94,3.99)	-	Placebo	1.72 (1.04,2.85)	1.46 (1.11,1.92)

**Figura 2.** Eficácia comparativa de agentes biológicos para indução de remissão clínica (verde) e resposta clínica (azul) em pacientes sem uso prévio de biológicos com doença de Crohn moderada a grave usando metanálise de rede, expressa como *odds ratio* (OR) com intervalos de confiança de 95%. As comparações são lidas da esquerda para a direita; OR para comparações na célula em comum entre o tratamento definidor de coluna e linha. Para indução de remissão clínica, o OR >1 favorece o tratamento definidor de linha. Para a indução da resposta clínica, o OR>1 favorece a coluna que define o tratamento. Adaptado de Singh e cols. 2021 (12).

Fonte: Singh e cols., 2021 (12)

#### Pacientes que fizeram uso prévio de biológicos – Indução de remissão (Resposta de diminuição de 100 no CDAI ou CDAI <150)

Na metanálise direta, ustekinumabe (OR 2,55 [IC 95% 1,39 a 4,69]) e risanquizumabe, OR 2,64 (1,89, 3,68), foram associados a chances maiores de indução de remissão clínica em comparação com o placebo. Adalimumabe, OR 3,55 (1,82 a 6,93), também foi associado a maiores chances de indução de remissão clínica após perda de resposta ou intolerância ao infliximabe em comparação com o placebo. O vedolizumabe foi significativamente associado à indução da resposta clínica, OR 1,77 (1,06 a 2,94), mas não à remissão clínica, OR 1,25 (0,63 a 2,49) em comparação com o placebo em pacientes com exposição prévia aos biológicos.

Na NMA, houve evidências de baixa qualidade apoiando o uso de adalimumabe, OR 3,55 (1,82 a 6,93), em pacientes expostos a produtos biológicos. Houve também baixa confiança nas estimativas que apoiaram o uso de vedolizumabe, OR 1,26 (0,74 a 2,14), para induzir a remissão clínica sobre placebo. Houve baixa confiança nas estimativas de apoio ao adalimumabe, OR 2,82 (1,20 a 6,62), sobre o vedolizumabe para pacientes expostos a produtos biológicos. Vedolizumabe demonstrou eficácia similar a ustekinumabe na indução da remissão clínica (OR 1,57 (0,80 a 3,06). Para indução de resposta clínica, quando comparado a ustekinumabe, vedolizumabe demonstrou eficácia similar, OR 1,40 (0,68 a 2,87), **Erro! Fonte de referência não encontrada..** No geral, adalimumabe (SUCRA 0,92), risanquizumabe (SUCRA 0,77) e ustekinumabe (SUCRA 0,53) foram classificados mais altos do que vedolizumabe (SUCRA 0,23) por induzir a remissão clínica nesta população de pacientes. Na NMA, nenhum agente foi claramente superior a outros para indução de resposta clínica entre pacientes expostos a produtos biológicos. Para resposta clínica (queda de 100 pontos no CDAI), a classificação geral foi mais alta para risanquizumabe (SUCRA 0,87) e ustekinumabe (SUCRA 0,67).

Remissão Clínica					
Resposta clínica	Risankizumab	1.34 (0.79,2.27)	0.74 (0.35,1.57)	2.10 (1.12,3.92)	2.64 (1.89,3.68)
	1.34 (0.62,2.90)	Ustekinumab	0.56 (0.25,1.22)	1.57 (0.80,3.06)	1.97 (1.31,2.97)
	1.51 (0.64,3.56)	1.13 (0.51,2.51)	Adalimumab	2.82 (1.20,6.62)	3.55 (1.82,6.93)
	1.87 (0.87,4.02)	1.40 (0.68,2.87)	1.24 (0.55,2.77)	Vedolizumab	1.26 (0.74,2.14)
	3.31 (1.86,5.90)	2.47 (1.49,4.09)	2.19 (1.17,4.09)	1.77 (1.07,2.92)	Placebo

**Figura 3.** Eficácia comparativa de agentes biológicos para indução de remissão clínica (verde) e resposta clínica (azul) em pacientes que fizeram uso prévio de biológicos com doença de Crohn moderada a grave usando metanálise de rede, expressa como *odds ratio* (OR) com intervalos de confiança de 95%.

As comparações são lidas da esquerda para a direita; OR para comparações na célula em comum entre o tratamento definidor de coluna e linha. Para indução de remissão clínica, o OR >1 favorece o tratamento definidor de linha. Para a indução da resposta clínica, o OR>1 favorece a coluna que define o tratamento. Adaptado de Singh e cols. 2021 (12).

Fonte: Singh e cols., 2021 (12)

#### Manutenção do estado de remissão clínica

Na metanálise direta, todos os agentes foram superiores ao placebo para manutenção da remissão, com tamanhos de efeito semelhantes.

Na NMA, houve confiança moderada nas estimativas que apoiam a eficácia de adalimumabe ou infliximabe (seja como monoterapia ou como terapia combinada), ustekinumabe, risankizumabe, vedolizumabe e certolizumabe pegol sobre placebo como terapia de manutenção. Houve uma confiança muito baixa nas estimativas de apoio ao uso de infliximabe com azatioprina sobre vedolizumabe ou risankizumabe para manutenção da remissão. Vedolizumabe demonstrou eficácia similar a ustekinumabe na manutenção da remissão clínica (OR 1,27 (0,69 a 2,36). No geral, o infliximabe com azatioprina (SUCRA 0,87) e adalimumabe (SUCRA 0,78) foram mais bem classificados, seguidos pela monoterapia com infliximabe (SUCRA 0,63). Uma análise de sensibilidade foi realizada excluindo os ensaios de tratamento: a classificação dos agentes individuais foi semelhante (adalimumabe SUCRA 0,83, infliximabe SUCRA 0,74).

Manutenção do estado de remissão								
Infliximab	0.68 (0.37,1.23)	0.86 (0.40,1.84)	0.97 (0.34,2.78)	1.13 (0.53,2.40)	1.69 (0.71,4.00)	1.44 (0.69,3.03)	1.32 (0.57,3.06)	2.96 (1.60,5.49)
<b>Infliximab + Thiopurine</b>	1.27 (0.48,3.33)	1.43 (0.43,4.80)	1.67 (0.64,4.35)	2.49 (0.87,7.09)	2.12 (0.82,5.50)	1.94 (0.69,5.44)	4.37 (1.85,10.29)	
<b>Adalimumab</b>	1.13 (0.55,2.34)	1.31 (0.76,2.26)	1.96 (0.92,4.19)	1.68 (0.90,3.12)	1.53 (0.74,3.19)	3.44 (2.17,5.46)		
<b>Adalimumab + Thiopurine</b>	1.16 (0.47,2.88)	1.74 (0.61,4.97)	1.48 (0.57,3.86)	1.36 (0.48,3.81)	3.05 (1.29,7.21)			
<b>Ustekinumab</b>	1.49 (0.70,3.17)	1.27 (0.69,2.36)	1.17 (0.56,2.42)	2.62 (1.66,4.13)				
<b>Risankizumab</b>		0.85 (0.41,1.79)	0.78 (0.34,1.79)	1.75 (0.96,3.20)				
<b>Vedolizumab</b>			0.92 (0.45,1.87)	2.06 (1.34,3.16)				
<b>Certolizumab Pegol</b>				2.25 (1.27,3.97)				
<b>Placebo</b>								

**Figura 4.** Eficácia comparativa de agentes biológicos para manutenção da remissão clínica em pacientes com doença de Crohn moderada a grave usando metanálise de rede (NMA), expressa como *odds ratios* (OR) com intervalos de confiança de 95%.

As comparações são lidas da esquerda para a direita; OR para comparações na célula em comum entre o tratamento definidor de coluna e linha. Para a manutenção da remissão clínica, OR >1 favorece o tratamento definidor de linha.

Fonte: Singh e cols., 2021 (12)

### 6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

#### Eventos adversos

Na NMA, o risco de evento adverso sério (EAS) foi menor em pacientes tratados com infliximabe e azatioprina em comparação com a monoterapia com infliximabe (OR 0,56 [IC 95%: 0,33, 0,97]). Infliximabe e azatioprina (SUCRA 0,86), adalimumabe (SUCRA 0,78) e ustekinumabe (SUCRA 0,57) foram classificados como menor risco de EAS.

De modo geral, vedolizumabe e ustekinumabe apresentam perfis de segurança similares. Vedolizumabe não apresentou maior risco de ocorrência de EAS, OR 0,75 (0,38 a 1,49), e quaisquer infecções, OR 0,89 (0,52 a 1,52), quando comparado a ustekinumabe, em pacientes com doença de Crohn moderada a grave,

Eventos adversos sérios (EAS)							
Infecção	Infliximab	1.77 (1.03,3.05)	1.51 (0.83,2.77)	1.28 (0.64,2.53)	0.96 (0.51,1.80)	1.13 (0.45,2.81)	0.94 (0.60,1.47)
	1.18 (0.77,1.81)	Infliximab + Thiopurine	0.85 (0.38,1.93)	0.72 (0.30,1.73)	0.54 (0.24,1.25)	0.64 (0.22,1.84)	0.53 (0.26,1.07)
	0.54 (0.33,0.90)	0.46 (0.24,0.89)	Adalimumab	0.84 (0.53,1.36)	0.64 (0.35,1.17)	0.75 (0.31,1.83)	0.62 (0.41,0.94)
	0.79 (0.45,1.36)	0.67 (0.33,1.33)	1.45 (1.03,2.02)	Ustekinumab	0.75 (0.38,1.49)	0.88 (0.34,2.29)	0.74 (0.44,1.24)
	0.70 (0.39,1.25)	0.59 (0.29,1.22)	1.29 (0.79,2.09)	0.89 (0.52,1.52)	Vedolizumab	1.17 (0.47,2.92)	0.98 (0.63,1.52)
	0.28 (0.05,1.47)	0.24 (0.04,1.32)	0.51 (0.10,2.63)	0.35 (0.07,1.85)	0.40 (0.08,2.10)	Certolizumab Pegol	0.83 (0.38,1.84)
	0.84 (0.55,1.27)	0.71 (0.39,1.29)	1.54 (1.17,2.01)	1.06 (0.75,1.51)	1.19 (0.80,1.78)	3.00 (0.60,15.03)	Placebo

**Figura 5.** Segurança comparativa de agentes biológicos para risco de eventos adversos sérios (EAS) e quaisquer infecções em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, usando metanálise de rede, expressa como odds ratio (OR) com intervalos de confiança de 95%.

As comparações são lidas da esquerda para a direita; OR para comparações na célula em comum entre o tratamento definidor de coluna e linha. Para eventos adversos graves, OR <1 favorece o tratamento definidor de linha. Para o risco de infecções, OR <1 favorece o tratamento definidor de coluna.

Fonte: Singh e cols., 2021 (12)

#### Limitações:

Os autores da NMA(12) reconheceram várias limitações importantes dos resultados obtidos. Primeiro, permanece uma escassez de ensaios de comparação direta. Em segundo lugar, dados de a remissão clínica foram usados como resultado primário. Embora a obtenção de remissão livre de corticosteroides e a remissão endoscópica tenham sido cada vez mais reconhecidas como objetivos terapêuticos importantes em pacientes com DC. O desfecho primário regulatório, incluindo remissão clínica e resposta endoscópica, é uma inovação relativamente recente, usada apenas nas ECRs da fase III do risanquizumabe. Terceiro, embora não estatisticamente significativo para nenhum dos resultados avaliado, reconhecemos que há heterogeneidade entre estudos nas características dos pacientes inscritos e no projeto do estudo apresenta tal ponto de tempo de avaliação primária (que pode influenciar a eficácia do tratamento), particularmente à medida que os estudos evoluíram nas últimas duas décadas e a duração mediana da doença em pacientes inscritos nos estudos. Além disso, pode haver diferenças em fatores de confusão não medidos entre os estudos que modificam o efeito relativo do tratamento.

Também é digno de nota que os resultados da comparação direta, do vedolizumabe versus placebo foi significativamente associado à indução da resposta clínica, OR 1,77 (1,06, 2,94), mas não à remissão clínica, OR 1,25 (0,63, 2,49) em comparação com o placebo em pacientes com exposição biológica prévia.

#### 6.4. Qualidade metodológica dos estudos

A avaliação da revisão sistemática do estudo de Singh e cols. 2021 (12), foi realizado pelo AMSTAR-2 que é um instrumento (uma lista de verificação de 16 itens) usado na avaliação da qualidade metodológica de revisões sistemáticas (22,23). AMSTAR-2 foi desenvolvido para avaliar revisões sistemáticas de estudos randomizados e não randomizados. Na lista de questões, podemos obter as respostas SIM, SIM PARCIAL ou NÃO para cada avaliação (22). A avaliação foi realizada pelo acordo de 2 avaliadores (HDK e MLPK), garantindo menor risco de viés. Uma RS é considerada bem-feita quando todos os itens da lista de verificação foram abordados.

Figura 6. Avaliação da qualidade da NMA, estudo Singh e cols. 2021 (12) seguindo os critérios do AMSTAR-2.

A NMA de Singh e cols., 2021, foi considerada como moderado, pois apresentou uma mais de uma fraqueza, mas nenhuma falha crítica, e, assim, fornece um resumo dos resultados dos estudos disponíveis que foram incluídos na revisão. Na Figura 7 abaixo, podemos observar a avaliação do risco de viés dos estudos individuais que contribuíram para a NMA.

Figura 7. Risk of Bias dos ensaios clínicos incluídos na metanálise em rede.

	Processo de Randomização	Randomização oculta	Cegamento dos pacientes/Intervencionistas	Cegamento dos avaliadores	Falta/perda de dados	Vies de seleção de desfechos	Outros vieses
GEMINI II Sandborn 2013	●	+	+	?	+	●	●
IM-UNITI Feagan 2016	●	+	+	?	+	+	+
Watanabe 2020	●	+	+	●	+	+	+
VISIBLE 2 Vermeire 2020	?	?	+	?	?	?	+
SEAVUE Sands 2021	?	●	●	?	?	?	●

## 6.5 Certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada a partir da ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE),

Quadro 5. A certeza geral de evidências foi considerada baixa, portanto, há baixa confiança na estimativa do efeito que pode estar próximo do verdadeiro efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente do efeito estimado, para a comparação com placebo nos desfechos de eficácia, foi considerada alta para os mesmos desfechos, com exceção para os eventos adversos, pois a estimativa de efeito é limitada pelo tempo de seguimento e o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente do efeito estimado.

Quadro 5. Qualidade das evidências (GRADE).

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento estudo	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vedolizumabe	Ustequinumabe	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
<b>Indução da remissão (CDAI &lt;150) - Pacientes Naive anti-TNFs (seguimento: média 8 semanas; avaliado com: CDAI)</b>												
5	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a,b,c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	-	-	OR 1.32 (0.54 para 3.23)	1 menos por 1.000 (de 3 menos para 1 menos)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b,c,d</sup>	CRÍTICO
<b>Indução da remissão (CDAI &lt;150) - Pacientes falharam/intolerantes anti-TNFs (seguimento: média 8 semanas)</b>												
5	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a,b,c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	-	-	OR 1.57 (0.80 para 3.06)	2 menos por 1.000 (de 3 menos para 1 menos)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b,c,d</sup>	CRÍTICO
<b>Resposta clínica (Diminuição de 100 pontos CDAI da linha de base) - Pacientes Naive anti-TNFs (seguimento: média 8 semanas)</b>												
5	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a,b,c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	-	-	OR 1.62 (0.87 para 3.00)	2 menos por 1.000 (de 3 menos para 1 menos)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b,c,d</sup>	CRÍTICO
<b>Resposta clínica (Diminuição de 100 pontos CDAI da linha de base) - Pacientes falharam/intolerantes anti-TNFs (seguimento: 8 semanas)</b>												
5	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a,b,c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	-	-	OR 1.40 (0.68 para 2.87)	1 menos por 1.000 (de 3 menos para 1 menos)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b,c,d</sup>	CRÍTICO
<b>Manutenção da remissão (seguimento: média 52 semanas)</b>												
5	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a,b,c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	-	-	OR 1.27 (0.69 para 2.36)	1 menos por 1.000 (de 2 menos para 1 menos)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b,c,d</sup>	CRÍTICO

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



Eventos adversos Sérios (seguimento: média 52 semanas)													
5	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a,b,c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>e,f</sup>	nenhum	-	-	<b>OR 0.75</b> (0.38 para 1.49)	<b>1 menos por 1.000</b> (de 1 menos para 0 menos)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b,c,e,f</sup>	CRÍTICO	
Infecções (seguimento: média 52 semanas)													
5	ensaios clínicos randomizados	grave <sup>a,b,c</sup>	não grave	não grave	grave <sup>e</sup>	nenhum	-	-	<b>OR 0.89</b> (0.52 para 1.52)	<b>1 menos por 1.000</b> (de 2 menos para 1 menos)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b,c,e</sup>	CRÍTICO	

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

- a. RoB-2, processo de randomização, alguma preocupação
- b. RoB-2, cegamento dos avaliadores, alguma preocupação com o
- c. RoB-2, viés de seleção de desfecho, alguma preocupação com o
- d. Intervalo de confiança largo
- e. Número de eventos pequeno
- f. Tempo de seguimento pode não detectar eventos adversos do uso contínuo por muito tempo

## 6.6 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

A ponderação entre os efeitos desejáveis e indesejáveis foi realizada em um cenário de incertezas, derivada de estudos avaliados através de desfechos com baixa certeza na evidência.

Comparando os efeitos desejáveis (desfechos de eficácia) com os efeitos indesejáveis (desfechos de segurança), é possível observar que o vedolizumabe, a partir da literatura avaliada, demonstra um perfil de eficácia sem diferença estatisticamente significante em relação ao ustequinumabe, no entanto, destaca-se a incerteza em relação ao tamanho do efeito, pois os resultados são acompanhados de um largo intervalo de confiança sobre os desfechos analisados. Para o desfecho de indução de remissão clínica, na população de pacientes naïve, o OR foi de 1,32 (IC95% 0,54 a 3,23), e na população já exposta a uso prévio de biológicos o OR foi de 1,57 (IC95% 0,80 a 3,06). Para o desfecho de manutenção da remissão clínica o OR foi de 1,27 (IC95% 0,69 a 2,36).

O perfil de segurança do vedolizumabe pode ser considerado adequado, pois não foi mostrado diferença sobre eventos adversos sérios, em relação ao placebo, OR 0,98 (IC95% 0,63 a 1,52) e ao ustequinumabe 0,75 (IC95% 0,38 a 1,49) e não foi mostrado diferença sobre infecção, em relação ao placebo, OR 1,19 (IC95% 0,80 a 1,78) e ao ustequinumabe 0,89 (IC95% 0,52 a 1,52).

Em linhas gerais, a avaliação indica que o vedolizumabe pode ser tão eficaz quanto comparado ao ustequinumabe. No entanto, esta não diferença é percebida como limitada ou até mesmo desfavorável em relação ao ustequinumabe quando classificados por probabilidade de eficácia (segundo a classificação SUCRA obtida na metanálise). Resultados observados na análise dos eventos adversos, são limitados aos eventos de curto prazo, obtidos de ensaios clínicos.

## 7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

### 7.1. Avaliação econômica

Uma análise econômica foi desenvolvida pelo demandante, tendo como objetivo avaliar os aspectos econômicos que envolvem a incorporação do vedolizumabe para o tratamento de adultos com doença de Crohn moderada a grave que são contraindicados, falharam ou são intolerantes ao uso de anti-TNFs, quando comparado ao ustequinumabe. O demandante apresentou as evidências científicas, e os resultados que estão sintetizados em uma revisão sistemática com comparação indireta (NMA) que identificou que o vedolizumabe comparado ao ustequinumabe não apresentou diferenças nos desfechos de indução de remissão ( $CDAI < 150$ ), resposta clínica (mudança no  $CDAI \geq 100$  para melhor), manutenção da remissão da doença e eventos adversos. Desta forma, o demandante assumiu que as tecnologias são similares e encaminhou uma análise de custo-minimização (ACM).

A ACM foi avaliada pela Secretaria-Executiva da Conitec com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (24) conforme quadro 6.

**Quadro 6.** Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
<b>Tipo de estudo</b>	Custo-minimização	Parcialmente adequado à proposta.
<b>Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)</b>	Intervenção: Vedolizumabe	Adequado à proposta.
	Comparador: Ustequinumabe	
<b>População em estudo e subgrupos</b>	Pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave que são contraindicados, falharam ou são intolerantes ao uso de anti-TNFs.	Adequado à proposta.
<b>Desfecho(s)</b>	Custo (R\$)	Adequado à proposta.
<b>Horizonte temporal</b>	2 anos	Adequado, visto que no primeiro ano há uma posologia diferente para indução da remissão do segundo ano que a posologia de manutenção da remissão é diferente.
<b>Taxa de desconto</b>	Não houve taxa de desconto	Adequado.
<b>Perspectiva da análise</b>	Sistema Único de Saúde (SUS)	Adequado. Consistente com as Diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
<b>Estimativa de recursos despendidos e de custos</b>	Custos médicos diretos (tratamento medicamentoso com o vedolizumabe e do ustequinumabe (aquisição e administração)	Adequado à proposta.
<b>Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)</b>	Reais (R\$)	Adequado à proposta.
<b>Método de modelagem</b>	Custo-minimização	Adequado à proposta. Mas uma análise de custo-efetividade traria mais respostas em relação ao grau de incerteza, dado a amplitude do intervalo de confiança da NMA.
<b>Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio</b>	Análise de sensibilidade	Adequado à proposta.

**Legenda:** IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia Estatística

#### 7.1.1 Modelos e parâmetros incluídos

Considerando a necessidade de uma fase de indução e uma fase de manutenção no primeiro ano de tratamento, seguida de uma terapia de manutenção para os anos subsequentes, foi realizada uma análise de custo- minimização com um horizonte temporal de 2 anos para refletir a diferença de custos no primeiro ano (indução + manutenção) e nos anos seguintes de tratamento (somente manutenção).

Os custos considerados foram o preço proposto pelo demandante do vedolizumabe, um inibidor da integrina  $\alpha 4\beta 7$  que tem apresentação em frasco-ampola de 300 mg, e é administrado via intravenosa (IV), e, portanto, o custo da aplicação foi considerado, e o preço do ustequinumabe.

O regime posológico recomendado de vedolizumabe é de 300 mg, administrado por via intravenosa (IV) nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir daí, tratamento de manutenção a cada 8 semanas (a partir da Semana 14).

O regime posológico recomendado de ustequinumabe é de aproximadamente 6 mg/kg administrado por via intravenosa na semana 0 e, a partir daí, inicia-se o tratamento de manutenção com ustequinumabe 90 mg por via subcutânea (SC), sendo que a primeira dose da terapia de manutenção é administrada na semana 8 e as demais doses são administradas a cada 12 semanas. A apresentação de ustequinumabe incorporada ao SUS é a de 45 mg/seringa, logo na fase de manutenção são necessárias duas unidades do medicamento a cada administração para cumprir com a posologia recomendada de 90 mg. Importante ressaltar que a incorporação do ustequinumabe foi realizada com o cumprimento de doação da dose de indução.

Para comparação entre as duas tecnologias foi desenvolvido um modelo de custo-minimização no *software* Microsoft Excel® para estimar resultados econômicos no horizonte temporal de 2 anos, associados ao uso de vedolizumabe para o tratamento de pacientes com DC ativa moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contra-indicação ao tratamento com anti-TNF, em comparação com o ustequinumabe.

No modelo do demandante, o tratamento da DC incluiu:

- Ustequinumabe: indução com 6 mg/Kg de ustequinumabe IV (administração nas Semana 0), seguida pela fase de manutenção com ustequinumabe SC a cada 12 semanas. Para o cálculo da terapia de indução, foi considerado o peso médio de 70Kg.

- Vedolizumabe: indução com três doses do vedolizumabe (administrações nas Semanas 0, 2 e 6), seguida pela fase de manutenção com vedolizumabe a cada 8 semanas.

Desta forma, o demandante apresentou três cenários, considerando a duração de um ano igual a 53 semanas.

**Tabela 2.** Cenários do modelo econômico de custo-minimização, encaminhado pelo demandante.

Tratamento	Fase	Quantidade frascos		
		Cenário 1: Ano 1	Cenário 2: Ano 2	Cenário 3: 2 anos
Vedolizumabe	Indução	3	-	3
	Manutenção	5	7	12
	TOTAL	8	7	15
Ustequinumabe	Indução	3	-	3
	Manutenção	8	10	18
	TOTAL	3 (130 mg) 8 (45 mg)	10 (45 mg)	3 (130 mg) 18 (45 mg)

Fonte: Dossiê do demandante Takeda Pharma (vedolizumabe para DC)

No entanto, o cenário 1 e 3 apresentados não foi considerado válido, pois a fase de indução com o uso de ustequinumabe, com uso de 130 mg, não tem custo ao SUS.

Desta forma, a SE/Conitec refez a análise de custo-minimização considerando o cenário atual de incorporação do ustequinumabe, que tem a fase de indução sem custo.

**Tabela 3.** Modelo de custo-minimização

Quantidade de frasco			
Tratamento	Fase	Ano 1	Ano 2
<b>Vedolizumabe</b>	Indução	3	0
	Manutenção	8	6 a 7
	Total	8	6,5
<b>Ustequinumabe</b>	Indução	3	0
	Manutenção	10	9 a 10
	Total	10	9,5

Fonte: criação própria

#### 7.1.2 Custos

O custo de aquisição do ustequinumabe IV 130 mg (R\$ 22.492,39), no caso base, foi definido pelo custo médio ponderado da aquisição do medicamento registrado no Banco de Preços em Saúde (BPS) no período de 28/12/2022 a 28/06/2024. Mas este custo encaminhado no modelo do demandante não foi considerado. No modelo este custo é zerado, para refletir a proposta de bonificação da indução, conforme proposto no relatório 864/2024 da CONITEC (9). O custo de aquisição do ustequinumabe subcutâneo (SC) 45 mg, foi de R\$ 3.208,85, foi definido com base no contrato nº 176/2023 – Processo nº 25000.103414/2022-34 da compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG).

O preço unitário do vedolizumabe 300 mg foi definido em R\$ 3.140,00 por frasco, preço proposto para esta incorporação.

O custo da administração dos medicamentos administrados por via intravenosa (IV) foi definido com base no preço do procedimento denominado “administração de medicamentos na atenção especializada” (código 03.01.10.001-2), constante na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

O custo para as administrações subcutâneas de ustequinumabe não foram considerados, uma vez que o medicamento pode ser autoadministrado, via SC.

**Tabela 4.** Preço proposto para a incorporação.

Medicamento/Procedimento	Apresentação	Preço unitário	Quantidade por dose
<b>Vedolizumabe IV</b>	Pó liofilizado para solução injetável em frasco ampola contendo 300 mg de vedolizumabe	R\$ 3.140,00	1

<b>Ustequinumabe</b>	1 Seringa preenchida (45 mg/ 0,5 mL)	R\$ 3208,85	2
<b>Custo da administração dos medicamentos intravenosos</b>	SIGTAP, 2021. 03.01.10.001-2 - Administração de medicamentos na atenção especializada	R\$ 0,63	-

Fonte: Adaptado do dossiê do demandante, Takeda Pharma (Vedolizumabe DC).

### 7.1.3. Resultados

No primeiro ano, o custo total do tratamento com vedolizumabe e do ustequinumabe é de R\$ 25.160,32 e R\$ 32.103,62, respectivamente, Tabela 5. A utilização do vedolizumabe resulta em diminuição dos custos em -R\$ 6.943,30.

Tabela 5. Custo de tratamento do 1º ano: Fase de indução + manutenção

Quantidade de frasco					
Tratamento	Fase	Ano 1	Custo anual de aquisição	Custo anual de administração	Custo total
<b>Vedolizumabe</b>	Indução	3	R\$ 3140,00	R\$ 5,04	R\$ 9.435,12
	Manutenção	5			R\$ 15.725,20
	Total	8			R\$ 25.160,32
<b>Ustequinumabe</b>	Indução	3	R\$ 0,00 (R\$ 22.492,39)	R\$ 5,04	R\$ 15,12
	Manutenção	10	R\$ 3208,85	R\$ 0,00	R\$ 32.088,50
	Total	10		R\$ 0,00	R\$ 32.103,62

No segundo ano, o custo total do tratamento com vedolizumabe e do ustequinumabe é de R\$ 20.442,76 e R\$ 30.484,08, respectivamente, Tabela 5. A utilização do vedolizumabe resulta em diminuição dos custos em -R\$ 10.041,32.

Tabela 6. Custo de tratamento do 2º ano: Fase de manutenção.

Quantidade de frasco					
Tratamento	Fase	Ano 2	Custo anual de aquisição	Custo anual de administração	Custo total
<b>Vedolizumabe</b>	Indução	0	R\$ 3140,00	R\$ 5,04	R\$ 0,00
	Manutenção	6 a 7			R\$ 20.442,76
	Total	6,5			
<b>Ustequinumabe</b>	Indução	0	R\$ 22.492,39	R\$ 5,04	R\$ 0,00
	Manutenção	9 a 10		R\$ 0,00	

	Total	9,5	R\$ 3208,85	R\$ 0,00	R\$ 30.484,08
--	-------	-----	-------------	----------	---------------

Em resumo, a análise de custo-minimização resultou em menores custo de tratamento com vedolizumabe, considerando ano 1 e ano 2. No acumulado de 2 anos de tratamento versus ustequinumabe, o vedolizumabe é mais econômico em - R\$ 16.969,50, Tabela 7.

**Tabela 7.** Custo de tratamento do incremental

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Custo total
Vedolizumabe	R\$ 25.160,32	R\$ 20.442,76	R\$ 45.603,08
Ustequinumabe	R\$ 32.103,62	R\$ 30.484,08	R\$ 62.587,70
<b>Custo incremental</b>	- R\$ 6.943,30	- R\$ 10.041,32	-R\$ 16.984,62

#### 7.1.4 Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística foi encaminhada pelo demandante, variando 20%. Mas como o modelo de custo-minimização só considera os custos que não tem variação de incerteza, a SE/Conitec não achou necessário refazer a análise para o novo modelo.

#### 7.1.5 Limitações da avaliação econômica

A limitação da avaliação econômica é o entendimento que as duas tecnologias são similares, pois mesmo apresentado na evidência, o intervalo de confiança apresentado é muito largo. Neste caso de incerteza sobre a magnitude do efeito está variando a favor e contra a tecnologia de forma tão ampla, é recomendado que uma análise de custo-efetividade fosse realizada com uma análise de sensibilidade determinística e probabilística, para que um melhor entendimento da incerteza dos resultados econômicos possa ser considerado de forma mais robusta.

### 7.2. Análise de impacto orçamentário

O modelo de impacto orçamentário desenvolvido tem o intuito de estimar o impacto financeiro da incorporação do vedolizumabe para tratamento de pacientes adultos com DC ativa moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF, sempre mantendo a perspectiva do SUS, com horizonte temporal de 5 anos. Para isso o demandante elaborou um modelo de impacto orçamentário no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (25).

## 7.2.1 População elegível

Para estimar o número de pacientes com DC ativa moderada a grave, que necessitam de terapia biológica e que falharam ou são intolerantes aos anti-TNF no SUS, foi realizada uma extração dos dados apresentados no relatório CONITEC nº 864/2024 (9).

Em primeiro estimou-se a população brasileira (2025 a 2029) com os dados retirados do site do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), <https://www.ibge.gov.br>, depois foi realizado o uso de alguns filtros com estimativas epidemiológicas para estimar a população alvo, a saber: 1) população atendida pelo SUS (71,1%)(26), 2) estimativa dos pacientes com DC (prevalência de 33,7 casos/100.000 habitantes por ano) (27), 3) estimativa de pacientes com DC ativa moderada a grave(39%) (9,28) e, por fim, a proporção de indivíduos que necessitavam de terapia biológica devido à falha ou intolerância ao uso dos anti-TNF (55%) (2,28) e a proporção de pacientes que necessitavam de terapia biológica, mas apresentavam contraindicação ao uso dos anti-TNF (1,2%) (9), Tabela 8.

**Tabela 8.** Parâmetros considerados na estimativa da população elegível.

Parâmetros	Proporção
Taxa de cobertura do SUS	71%
Prevalência da DC (33,7/100.000 habitantes/por ano)	0,03%
Pacientes com DC moderada a grave	39%
Pacientes com falha ou intolerância ao uso de anti-TNFs	55%
Pacientes que tem contraindicações ao uso de anti-TNFs	1,2%

Para estimar a população com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF no SUS entre 2025 e 2029 foram consideradas as taxas de crescimento populacional para os respectivos anos, segundo a projeção da população brasileira publicada pelo (IBGE) no seu site.

Além dos pressupostos indicados acima, o demandante calculou que para cada novo ano estimado, considerou-se que o número de pacientes em uso de vedolizumabe ou ustekinumabe no ano anterior incorreria nos custos do tratamento de manutenção (prevalência) e os novos pacientes nos custos dos tratamentos de indução e de manutenção (incidência).

A SE/Conitec usou os mesmos métodos, citados acima, e atualizou o número de pacientes adultos, na data de 18 de novembro de 2014, que seriam potenciais ao uso do vedolizumabe, mas com o intuito de facilitar o cálculo foi utilizado o custo de manutenção e o número da prevalência de pacientes, entendendo que o custo do 1º ano, que envolve a indução em comparação aos anos seguintes de uso contínuo da droga nos anos subsequentes, a baixa incidência, e o custo de indução do ustekinumabe ter custo quase nulo, não afetaria de forma significativa os resultados do impacto orçamentário, e, portanto, ficaram um pouco diferente do projetado pelo demandante.

Além disso, foi utilizado como cenário base a população utilizada no cenário mais agressivo do relatório do ustequinumabe, com uma taxa de difusão de 10% da população potencial fazendo uso do ustequinumabe no primeiro ano com aumento de 10% ao ano até 50% no quinto ano.

**Tabela 9.** População elegível para uso de vedolizumabe e/ou ustequinumabe.

	2025	2026	2027	2028	2029
<b>População brasileira</b>	213.421.037	214.211.951	214.959.713	215.667.282	216.337.693
<b>Adultos</b>	160.114.820	161.518.873	162.886.673	164.228.027	165.512.047
<b>Atendidos pelo SUS (71%)</b>	113.681.522	114.678.400	115.649.538	116.601.899	117.513.553
<b>Prevalência de DC (0,03%)</b>	34.104	34.404	34.695	34.981	35.254
<b>DC moderada a grave (39%)</b>	13.301	13.417	13.531	13.642	13.749
<b>Indicação para terapia biológica por falha / contraindicação / Intolerância (55%)</b>	7.448	7.514	7.577	7.640	7.699

## 7.2.2 Custos de tratamento

A AIO considerou custos médicos diretos, como custos de aquisição e administração de medicamentos, resultantes da análise de custo-minimização. O custo de tratamento com vedolizumabe, considerado o regime padrão (indução nas Semanas 0, 2 e 6; manutenção: 300 mg administrados a cada oito semanas), resultou em R\$ 25.160,32 (primeiro ano) e R\$ 20.442,76 (anos subsequentes).

Para o cálculo do ustequinumabe, diferente do encaminhado pelo demandante, não foi adotado o regime padrão (~6mg/Kg) na fase de indução, e, somente a posologia de 90 mg administrados a cada doze semanas. O custo anual foi calculado em R\$ R\$ 32.103,62 (primeiro ano) e R\$ 30.484,08 (anos subsequentes).

Foi encaminhado 3 cenários da taxa de difusão (Market-Share) pelo demandante: 1) conservador (30% no 1º ano chegando a 50% no 5º ano), 2) moderado (40% no 1º ano chegando a 50% no 5º ano); 3) agressivo (50% no 1º ano chegando a 70% no 5º ano). No entanto, a SE/Conitec entendeu que mesmo o cenário conservador que inicia o ano com 30%, da base de pacientes que são potenciais ao uso do vedolizumabe e/ou ustequinumabe era muito agressivo. Desta forma, foi utilizado a taxa de difusão do ustequinumabe do relatório de recomendação do ustequinumabe para calcular a base de pacientes e assim aplica a taxa de difusão encaminhada pelo demandante. A base de pacientes que seria compartilhada pelo vedolizumabe pode ser observada na tabela abaixo.

**Tabela 10.** Base de pacientes com as taxas de difusão do vedolizumabe.

	2025	2026	2027	2028	2029

<b>Indicação para terapia biológica por falha / contraindicação / Intolerância</b>	7.448	7.514	7.577	7.640	7.699
Taxa de difusão do ustequinumabe (Relatório)(9)	10,0%	20,0%	30,0%	40,0%	50,0%
n de pacientes potenciais de compartilhamento de mercado	745	1503	2273	3056	3850
Difusão do Vedolizumabe (cenário conservador)	30%	35%	40%	45%	50%
Difusão do Vedolizumabe (cenário Moderado)	40%	42,5%	45%	47,5%	50%
Difusão do Vedolizumabe (cenário Moderado)	50%	55%	60%	65%	70%

### 7.2.3 Resultados

Considerando os pressupostos informados anteriormente, foi calculado um impacto orçamentário para os três cenários. A análise de impacto orçamentário, no cenário conservador, resultou em um impacto orçamentário com economia de aproximadamente R\$ 2,3 milhões no primeiro ano após a incorporação e de aproximadamente R\$ 49,8 milhões no acumulado de 5 anos, Tabela 11.

**Tabela 11.** Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário conservador (em R\$).

Cenário conservador	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
n de pacientes potenciais de compartilhamento de mercado	745	1503	2273	3056	3850	11426
n Vedolizumabe (cenário conservador)	223	526	909	1375	1925	4959
n ustequinumabe (cenário conservador)	521	977	1364	1681	1925	6468
Cenário base	R\$ 22.705.802,80	R\$ 45.809.821,70	R\$ 69.296.633,66	R\$ 93.156.378,52	R\$ 117.355.904,33	R\$ 348.324.541,02
Custo do Vedolizumabe	R\$ 4.567.983,79	R\$ 10.752.094,76	R\$ 18.588.252,63	R\$ 28.111.987,30	R\$ 39.349.696,41	R\$ 101.370.014,89
Custo do Ustequinumabe	R\$ 15.894.061,96	R\$ 29.776.384,11	R\$ 41.577.980,20	R\$ 51.236.008,19	R\$ 58.677.952,17	R\$ 197.162.386,62
Custo incremental (cenário conservador)	-R\$ 2.243.757,05	-R\$ 5.281.342,84	-R\$ 9.130.400,83	-R\$ 13.808.383,03	-R\$ 19.328.255,75	-R\$ 49.792.139,51

**Tabela 12.** Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário Moderado (em R\$).

Cenário moderado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos

<b>n de pacientes potenciais de compartilhamento de mercado</b>	745	1503	2273	3056	3850	11426
<b>n Vedolizumabe</b>	298	639	1023	1452	1925	5336
<b>n Ustequinumabe</b>	447	864	1250	1604	1925	6090
<b>Cenário base</b>	R\$ 22.678.988,51	R\$ 45.755.722,86	R\$ 69.214.798,20	R\$ 93.046.366,03	R\$ 117.217.313,55	R\$ 347.913.189,14
<b>Custo do Vedolizumabe</b>	R\$ 6.090.645,05	R\$ 13.056.115,06	R\$ 20.911.784,21	R\$ 29.673.764,37	R\$ 39.349.696,41	R\$ 109.082.005,11
<b>Custo do Ustequinumabe</b>	R\$ 13.623.481,68	R\$ 26.340.647,48	R\$ 38.113.148,52	R\$ 48.907.098,72	R\$ 58.677.952,17	R\$ 185.662.328,56
<b>Custo incremental (cenário conservador)</b>	-R\$ 2.964.861,78	-R\$ 6.358.960,31	-R\$ 10.189.865,47	-R\$ 14.465.502,93	-R\$ 19.189.664,97	-R\$ 53.168.855,47

A análise de impacto orçamentário, no cenário agressivo, resultou em um impacto ao orçamento com economia de aproximadamente R\$ 3,7 milhões no primeiro ano após a incorporação, e um impacto orçamentário com economia de aproximadamente R\$ 20,6 milhões em 5 anos, Tabela 13.

**Tabela 13.** Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário Agressivo (em R\$).

Cenário Agressivo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
<b>n de pacientes potenciais de compartilhamento de mercado</b>	745	1503	2273	3056	3850	11426
<b>n Vedolizumabe</b>	372	827	1364	1986	2695	7244
<b>n Ustequinumabe</b>	372	676	909	1070	1155	4182
<b>Cenário base</b>	R\$ 22.705.802,80	R\$ 45.809.821,70	R\$ 69.296.633,66	R\$ 93.156.378,52	R\$ 117.355.904,33	R\$ 348.324.541,02
<b>Custo do Vedolizumabe</b>	R\$ 7.613.306,31	R\$ 16.896.148,90	R\$ 27.882.378,95	R\$ 40.606.203,88	R\$ 55.089.574,98	R\$ 148.087.613,02
<b>Custo do Ustequinumabe</b>	R\$ 11.352.901,40	R\$ 20.614.419,77	R\$ 27.718.653,47	R\$ 32.604.732,48	R\$ 35.206.771,30	R\$ 127.497.478,41
<b>Custo incremental (cenário conservador)</b>	-R\$ 3.739.595,09	-R\$ 8.299.253,03	-R\$ 13.695.601,25	-R\$ 19.945.442,16	-R\$ 27.059.558,05	-R\$ 72.739.449,58

Assim, com o preço proposto pelo demandante o tratamento por paciente a cada ano é mais econômico que o ustequinumabe, e, desta forma, o vedolizumabe em todos os cenários gerou economia para o SUS e quanto mais agressivo for o cenário de difusão do vedolizumabe mais economia ocorrerá para o SUS.

Relatório preliminar

39

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



## 8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Foi realizada busca por avaliações do medicamento vutrisirana sódica em outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo elas: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>1</sup>, Canada's Drug Agency (CAD)<sup>2</sup> e Scottish Medicines Consortium (SMC)<sup>3</sup>. Foram encontradas as seguintes análises:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>1</sup>:

Vedolizumabe é recomendado como uma opção para o tratamento da doença de Crohn ativa moderada a grave apenas se: houve falha a um anti-TNF (ou seja, a doença respondeu inadequadamente ou perdeu a resposta ao tratamento) ou um anti-TNF não pode ser tolerado ou é contraindicado.

- Canada's Drug Agency (CAD)<sup>2</sup>

A Canada's Drug Agency recomenda que vedolizumabe seja reembolsado pelo tratamento de adultos com doença de Crohn (DC) ativa, moderada a grave, se os seguintes critérios e condições forem atendidos:

- Critério: O tratamento com vedolizumabe deve ser interrompido se não for alcançada uma resposta clínica antes da administração de uma quarta dose de vedolizumabe. Uma resposta clínica é definida como uma melhora na pontuação do CDAI de pelo menos 70 pontos.
- Condições: O custo do tratamento com vedolizumabe não deve exceder o custo do tratamento biológico alternativo menos oneroso. Os pacientes tratados com vedolizumabe devem estar sob os cuidados de um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Crohn.

- Scottish Medicines Consortium (SMC)<sup>3</sup>:

Vedolizumabe é aceito para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada com perda de resposta, ou foram intolerantes a um anti-TNF.

<sup>1</sup> Disponível em <https://www.nice.org.uk/>

<sup>2</sup> Disponível em <https://www.cadth.ca/>.

<sup>3</sup> Disponível em <https://www.scottishmedicines.org.uk/>

## 9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas com Doença de Crohn (DC) moderada a grave (29,30). A busca foi realizada no dia 25 de outubro de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) ClinicalTrials: Crohn's Disease\CD\ / Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies / Phase: 3, 4 / Interventional studies.
- (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Crohn's disease) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical).
- (iii) Anvisa ensaios clínicos: CID10 K50; fases: 3,4; situação: autorizados, iniciados

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)(31), European Medicines Agency (EMA)(32) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA) (33). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (National Institute for health and care excellence)(34) e CDA (Canada's Drug Agency) (35).

Não foram consideradas tecnologias contantes no PCDT vigente, recentemente incorporadas ao SUS ou avaliadas pela Conitec: ustekinumabe (9).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas seis tecnologias potenciais para o tratamento de pessoas com DC moderada a grave (Quadro 7).

**Quadro 7.** Medicamentos potenciais para o tratamento de pessoas com DC moderada a grave.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Risanquizumabe	Anti-IL 23	SC e EV	Fase 4	EMA e FDA (2022); Anvisa (2024)	Nice e CDA: favorável
Upadacitinibe	Inibidor de JAK1	Oral	Fase 4	EMA e FDA (2023)	Nice e CDA: favorável
Miriquizumabe	Anti-IL 23	SC e EV	Fase 3	-	-
Guselcumabe	Anti-IL 23	SC e EV	Fase 2/3	-	-
Etrasimode	Anti S1P1	Oral	Fase 2/3	-	-
Tulisoquibarte	Anti TL1A	SC e EV	Fase 3	-	-

**Fontes:** Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 25/10/2024.

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency; SC - subcutânea; EV – endovenosa; S1P1 - Fosfato de esfingosina-1-1; TL1A - citocinas 1A da família do fator de necrose tumoral

Risanquizumabe é um antagonista de interleucina 23 (anti-IL 23) de uso venoso e subcutâneo para tratar pessoas com DC moderada a grave. Ao bloquear a ligação da IL-23 ao seu receptor, o risanquizumabe inibe a sinalização celular dependente da IL-23 e a liberação de citocinas pró-inflamatórias e reduz o processo inflamatório presente na doença (32). Foi aprovado pela Anvisa (36) e FDA (33) para adultos com DC moderada a grave, respectivamente em 2024 e 2022; na EMA, em 2022, com indicação para adultos com falha à terapia convencional ou a outros biológicos, além da orientação de suspensão do tratamento em caso de ausência de resposta clínica após 24 semanas de uso do produto(32,37). Nice recomenda a utilização da tecnologia por maiores de 16 anos com a doença moderada/grave ativa quando há falha ou intolerância às terapias biológicas e mediante acordo financeiro com o fabricante(34). Enquanto a CDA indica o uso, além dos requisitos acima, nos casos de resposta inadequada, intolerância ou dependência demonstrada a corticosteroides e imunomoduladores, além de avaliar se o paciente demonstrou resposta clínica após 12 semanas de tratamento, para avançar para a terapia de manutenção (35).

Upadacitinibe é um inibidor seletivo e reversível da Janus quinase 1 (JAK1), enzima intracelular que transmite os sinais de citocinas ou fatores de crescimento envolvidos na doença inflamatória intestinal, por meio da fosforilação e ativação de transdutores de sinal e ativadores da transcrição (STAT). A inibição da JAK1 modula a sinalização das citocinas dependentes de JAK e reduzem o processo inflamatório relacionado à doença. O medicamento, de uso oral, foi aprovado pela FDA e EMA, em 2023, para o tratamento de pessoas adultas com DC ativa moderada a grave que tiveram resposta inadequada, deixaram de responder ou foram intolerantes à terapêutica convencional ou a biológicos (32,33,36). Na Anvisa, o registro é para colite ulcerativa (CU)(36). Destaca-se que há ensaio de fase 3 envolvendo a tecnologia e centros de pesquisa no Brasil, em cooperação estrangeira(36). Nice e CDA recomendam o uso do medicamento por adultos com a doença ativa moderada a grave, em casos de falhas a biológicos ou contraindicação a inibidores do fator de necrose tumoral (anti TNF) e mediante acordo comercial com a indústria(34,35). A CDA estabelece o critério de revisão da resposta clínica do paciente durante a fase de indução de 12 semanas antes de avançar para a terapia de manutenção (35).

Miriquizumabe é anti-IL 23 de formulação endovenosa e subcutânea em fase de pré-registro na EMA e FDA em 2024. Ensaios clínicos em fase 3 de desenvolvimento (NCT04232553, NCT04844606), recrutando pessoas com DC maiores de 2 anos de idade, com previsão de obtenção de dados primários em 2025 e de conclusão a partir de 2026, tendo como desfecho primário a porcentagem de pacientes que tiveram melhora endoscópica após o uso do medicamento e remissão clínica com base no Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI) (23–25). Há ensaio de fase 3 em centros de pesquisa brasileiros, em cooperação estrangeira, avaliando o uso de miriquizumabe(36).

Guselcumabe, de formulação subcutânea ou venosa, é também um anticorpo monoclonal anti-IL 23, porém totalmente humano. A tecnologia está em desenvolvimento em ensaio de fase 2/3 (NCT03466411), multicêntrico,

randomizado, duplo-cego, controlado por placebo (ustekinumabe), envolvendo centros de pesquisa no Brasil, projetado para avaliar a eficácia e a segurança da tecnologia em participantes com DC ativa moderada a grave com resposta/intolerância inadequadas a terapias convencionais (imunomoduladores, corticosteroides) e/ou biológicos (anti TNF, vedolizumabe), de duração de cinco anos, com previsão de conclusão em 2030. A tecnologia encontra-se em pré-registro: a empresa desenvolvedora submeteu pedidos regulatórios à EMA e FDA em maio de 2024 (36,37).

Etrasimode, agonista do receptor de fosfato de esfingosina-1-1 (S1P1), é avaliado em estudo de fase 2/3 (NCT04173273), multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e de grupos paralelos, recrutando adultos, para avaliar a eficácia e a segurança do medicamento oral como terapia de indução em pessoas com DC ativa moderada a grave. Os dados primários do ensaio são previstos para 2025 e conclusão em 2029 (29,30). O potencial mecanismo de ação da tecnologia é o bloqueio parcial e reversível da migração linfocitária dos órgãos linfoides para o sangue periférico e intestino. Etrasimode possui registro na EMA e FDA para CU (30,33).

Tulisoquibarte é anticorpo monoclonal IgG1 humanizado de sinalização celular que tem como alvo citocinas 1A da família do TNF (TL1A). O produto é avaliado em ensaios de fase 3 (NCT06430801, NCT06651281), iniciados em 2024, com previsão de conclusão a partir de 2032, a fim de avaliar a eficácia e a segurança do tratamento e está recrutando maiores de 16 anos com DC ativa moderada a grave que apresentaram resposta clínica inadequada, perda de resposta ou intolerância a corticosteroides orais/sistêmicos, imunomoduladores, terapias biológicas. Os desfechos são alcance da remissão clínica (CDAI e frequência de fezes e dor abdominal), resposta endoscópica e outros (37–39).

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DC é uma doença debilitante que impacta seriamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e a funcionalidade das pessoas afetadas, e o número e tempo que a doença fica em atividade pode comprometer o sistema intestinal ao longo do tempo. Atualmente, o SUS oferece tratamento com uso de remédios, incluindo corticosteroides, sulfassalazina, mesalazina, azatioprina e ciclosporina e os agentes biológicos, adalimumabe, infliximabe e certolizumabe, que os mecanismos de ação são anti-TNF, e recentemente aprovou o ustekinumabe, como uma alternativa aos pacientes contraindicados, intolerante e que falharam ao uso dos anti-TNFs.

Neste sentido, o vedolizumabe seria mais uma opção para esta linha de tratamento, com mecanismo de ação diferente, pois na literatura, foi possível identificar estudos que mostram que o vedolizumabe é eficaz para o tratamento de pacientes com DC. No entanto, não há comparação direta, *head-to-head*, entre o vedolizumabe e o ustekinumabe, mas uma NMA por comparação indireta, mostrou que não houve diferença estatisticamente significante entre as duas tecnologias, na eficácia, nos desfechos de indução e manutenção da remissão clínica, na resposta clínica, e na segurança, na população de pacientes com doença de Crohn moderada a grave, inclusive nos pacientes que falharam previamente quanto ao uso de terapias anti-TNF. Entretanto, os resultados da NMA mostram um IC95% muito largo, e isso gera incerteza sobre o tamanho do efeito entre o vedolizumabe e o ustekinumabe.

Nesse contexto, para o tratamento dos pacientes com DC ativa moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF, o demandante ofertou um preço que comparado ao tratamento com ustekinumabe é menor por ano, e, desta forma, tem potencial de reduzir os custos em saúde e proporcionar mais uma opção terapêutica para essa população, mas os resultados obtidos na análise de custo-minimização devem ser interpretados com cautela, dado a ampla variação da magnitude de efeito apresentado na síntese de evidência. Além disso, uma proporção ao redor de 20% dos pacientes, segundo estimativa de especialista, pode não responder a dose de 8 em 8 semanas e precisar receber doses de 4 em 4 semanas, impactando o orçamento da tecnologia.

## 12. PERPESCTIVA DO PACIENTE

Foi aberta a Chamada Pública nº 72/2024 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 11 a 21 de outubro de 2024, e 208 pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e com a gravação enviada para todos os inscritos.

Durante a sua apresentação, o representante, que tem atualmente 54 anos, relatou que os primeiros sintomas da doença de Crohn (DC) surgiram aos 15 anos, porém só com 20 anos foi diagnosticado. Pontuou que naquela época poucos especialistas sabiam diagnosticar esta condição de saúde e menos ainda possuíam o conhecimento para tratá-la. Quando ele identificou um médico especialista, seu caso estava avançado e precisou realizar a primeira cirurgia, aos 23 anos, retirando uma parte importante do intestino. A partir deste procedimento, começou a fazer uso de azatioprina e talidomida para controle da doença. Além disso, utilizou em algumas ocasiões o infliximabe.

Aos 33 anos, após uma crise aguda da doença, precisou realizar uma outra cirurgia. Naquela ocasião, fez uso do infliximabe, porém teve uma reação alérgica durante a infusão. O médico ainda tentou uma nova dose do medicamento meses depois, porém novamente teve reação alérgica e ele suspendeu o uso. Sendo assim, o participante seguiu utilizando apenas a azatioprina e a talidomida.

Em 2017 relatou que teve uma nova crise, segundo ele a mais aguda que teve. Precisou realizar seis cirurgias, teve fistulas e outras complicações decorrentes da DC, como osteomielite. Sentia muitas dores, foi colostomizado, permanecendo por dois anos e meio com o desvio do intestino. Em 2019 começou a fazer uso do vedolizumabe a cada 28 dias e em dezembro fez a cirurgia de reversão da colostomia.

O representante ainda destacou que, como paciente de DC, está sempre apreensivo, pois um alimento pode desencadear uma crise. Porém, com o vedolizumabe consegue trabalhar, seguir a sua rotina, o que antes não conseguia. As principais vantagens desse medicamento comparado com o infliximabe é o tempo de infusão. Enquanto a do infliximabe durava duas horas, a do vedolizumabe dura cerca de 30 minutos de infusão em bomba, o que traz muito conforto a sua rotina. Sobre o acesso ao medicamento, destacou que este ocorre por meio do plano de saúde e que faz o custeio próprio, pois o plano oferecido para a empresa não cobre o seu tratamento.

O representante foi questionado se ao longo do tratamento houve alguma interrupção. Na ocasião, ele informou que não. Em seguida, perguntaram se já fez uso do ustekinumabe e se nesse período que faz uso do vedolizumabe houve alteração na dosagem do medicamento. Ele informou que nunca foi indicado o uso do ustekinumabe e que antes

utilizava 300mg do vedolizumabe a cada oito semanas e, após dois/três anos utilizando o medicamento, o intervalo reduziu para quatro semanas, mantendo a dosagem 300mg. Ao ser questionado se sentiu alguma mudança clínica com a redução do intervalo e se houve controle da doença com esse medicamento, destacou que a mudança ocorreu por indicação do seu médico e não sentiu mudanças, mantendo a doença inativa. Ademais pontuou que, com o uso do vedolizumabe, houve controle total da doença, comprovado com o exame de colonoscopia.

Além disso, foi questionado sobre qual a parte do seu intestino a DC acometeu e se havia manifestações desta condição de saúde fora do intestino. Na ocasião, o representante pontuou que a parte afetada por esta doença é o intestino delgado e que não apresentou nenhuma manifestação fora do intestino.

Por fim, o Comitê também perguntou sobre como era ter que se deslocar uma vez ao mês para realizar a infusão do medicamento e qual o impacto na sua rotina. O representante pontuou que tem um acordo no seu trabalho e que reserva a tarde para realizar a infusão e que como já faz algum tempo que faz o tratamento, isso já faz parte da sua rotina.

### 13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário, presentes na 136ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05 de dezembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, com recomendação final desfavorável à incorporação ao SUS do vedolizumabe para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação a um anti-TNF. A recomendação desfavorável à incorporação levou em consideração a incerteza da magnitude do efeito, contrapondo, que a não diferença na eficácia, poderia ser uma diferença a favor ou contra ao vedolizumabe, e, desta forma, houve dúvidas se a análise de custo-minimização é a mais adequada, e na análise do impacto orçamentário, é necessário verificar a proporção de pacientes que necessitariam de doses adicionais e assim levado ao modelo de impacto orçamentário para confirmar o potencial de economia ao SUS.

### 14. REFERÊNCIAS

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med [Internet]. 2002 Aug 8 [cited 2024 Nov 17];347(6):417–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12167685/>
2. Brasil / Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn [Internet]. 2017. Available from: <http://conitec.gov.br>

3. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2010 Apr [cited 2024 Nov 17];8(4):357–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096379/>
4. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* [Internet]. 1980 Mar 8 [cited 2024 Nov 17];1(8167):514. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102236/>
5. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Inadomi J, Baroni D, Bernstein D, et al. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Feb [cited 2024 Nov 17];104(2):465–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19174807/>
6. 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 1 [cited 2024 Nov 17];11(1):3–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660341/>
7. Gisbert JP, Marín AC, Chaparro M. The Risk of Relapse after Anti-TNF Discontinuation in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016 May 1 [cited 2024 Nov 17];111(5):632–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27002797/>
8. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2024 Nov 17];41(7):613–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25652884/>
9. Brasil / Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Relatório de Recomendação Ustekinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave [Internet]. Brasilia; 2024. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
10. 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* [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2024 Nov 17];375(20):1946–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959607/>
11. Takeda. Bula do Entyvio®. 2016.
12. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Nov 17];6(12):1002–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34688373/>
13. Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2018 [cited 2024 Nov 17];2018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30116266/>

14. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Nov 17];48(4):394–409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29920733/>
15. Kawalec P, Moćko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2024 Nov 17];7(2):101–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29115855/>
16. Onali S, Pugliese D, Caprioli FA, Orlando A, Biancone L, Nardone OM, et al. An Objective Comparison of Vedolizumab and Ustekinumab Effectiveness in Crohn's Disease Patients' Failure to TNF-Alpha Inhibitors. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Nov 17];117(8):1279–87. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35467558/>
17. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 22 [cited 2024 Nov 19];369(8):711–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964933/>
18. Vermeire S, D'Haens G, Baert F, Danese S, Kobayashi T, Loftus E V., et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Results From the VISIBLE 2 Randomised Trial. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Nov 19];16(1):27–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34402887/>
19. Watanabe K, Motoya S, Ogata H, Kanai T, Matsui T, Suzuki Y, et al. Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses. *J Gastroenterol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Nov 19];55(3):291–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836930/>
20. Sands BE, Irving PM, Hoops T, Izanec JL, Gao LL, Gasink C, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet* [Internet]. 2022 Jun 11 [cited 2024 Nov 19];399(10342):2200–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35691323/>
21. 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* [Internet]. 2016 Nov 17 [cited 2024 Nov 19];375(20):1946–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27959607/>
22. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2024 Nov 19];62(10):1013–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19230606/>

23. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2024 Nov 19];358. Available from: <https://www.bmjjournals.org/content/358/bmj.j4008>
24. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
25. Ministerio da Saúde. Brasil. Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012 [cited 2024 Sep 20]. Available from: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_analise\\_impacto.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf)
26. Biblioteca Virtual em Saúde - Ministério da Saúde. <https://bvsms.saude.gov.br/71-dos-brasileiros-tem-os-servicos-publicos-desaude-como-referencia/>. 71% dos brasileiros têm os serviços públicos de saúde como referência.
27. 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 Regional Health - Americas* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Nov 19];13:100298. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9903988/>
28. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* [Internet]. 2014 [cited 2022 Mar 21];147(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859203/>
29. ClinicalTrials.gov. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 23]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
30. Clarivate Analytics. Cortellis [Internet]. [cited 2021 Mar 25]. Available from: <https://clarivate.com/cortellis/>
31. Agência Nacional Vigilância Sanitária. ANVISA [Internet]. [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
32. European Medicines Agency. Página inicial da EMA [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>.
33. Food & Drug Administration. Página inicial do FDA [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 20]. Available from: [www.fda.gov](http://www.fda.gov)
34. National Institute for Health and Care Excellence. Página inicial do NICE [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 20]. Available from: <https://www.nice.org.uk>
35. Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/>. CDA-AMC.
36. ANVISA. Página inicial da ANVISA [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
37. Cortellis. Página Inicial do Cortellis [Internet]. 2023 [cited 2023 Mar 23]. Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.

38. Study Details | Extension Study of Long-term Safety and Efficacy of Tulisokibart in Participants With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis (MK-7240-011) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Nov 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06651281>
39. Study Details | A Study to Evaluate Efficacy and Safety of Tulisokibart (MK-7240) in Participants With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis (MK-7240-001) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2024 Nov 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06052059>
40. ClínicalTrials.gov. Pagina inicial ClínicalTrials.gov [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
41. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet].
42. Canada's Drug Agency. <https://www.cda-amc.ca/>. CDA-AMC.
43. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, Panés J, Chan D, Gonzalez S, et al. Guselkumab for the Treatment of Crohn's Disease: Induction Results From the Phase 2 GALAXI-1 Study. *Gastroenterology* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Jan 20];162(6):1650-1664.e8. Available from: <https://ohiostate.elsevierpure.com/en/publications/guselkumab-for-the-treatment-of-Crohns-disease-induction-results->
44. Study Details | Extension Study of Long-term Safety and Efficacy of Tulisokibart in Participants With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis (MK-7240-011) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Jan 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06651281>
45. Study Details | A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Tulisokibart (MK-7240) in Participants With Moderate to Severe Crohn's Disease (MK-7240-008) | ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2025 Jan 20]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06430801>



MINISTÉRIO DA  
SAÚDE



DISQUE  
SAÚDE **136**