

Relatório de **recomendação**

Nº 753

M E D I C A M E N T O

Julho de 2022

Vedolizumabe no tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada-grave

Brasília - DF

2022

2022 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

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: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO-GERAL DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Análise Crítica

Henry Dan Kiyomoto - CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos – DGITS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SCTIE/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece 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, publicadas na literatura, 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 estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante 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; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) 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 população¹.

A demanda de incorporação de tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec deve obedecer ao rito disposto no Decreto nº 7.646/2011 e no Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, descrito no tópico acima. Os processos elegíveis devem ser baseados nos estudos apresentados no Quadro 1, que são avaliados criticamente.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica; avaliação de desempenho de tecnologias; e estudos que visam a regulação sanitária ou precificação das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

TABELA

Tabela 1. Índice de Harvey-Bradshaw	10
Tabela 2 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante..	14
Tabela 3. Qualidade metodológica da revisão sistemática incluída, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2	24
Tabela 4. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com DC ativa moderada a alta que fizeram uso de vedolizumabe comparado a placebo, a partir da metodologia grade. Elaboração própria, a partir de Ramsey (2011) (47).....	24
Tabela 5. Odds ratio de resposta e remissão.....	31
Tabela 6. Risk ratio de resposta e remissão.....	31
Tabela 7. Probabilidades de eventos adversos para a população exposta	32
Tabela 8. Taxa de descontinuação de vedolizumabe	33
Tabela 9. Utilidade por estado de saúde	33
Tabela 10. Desutilidades dos eventos adversos.....	34
Tabela 11. Custo de aquisição dos medicamentos.....	35
Tabela 12. Distribuição de uso por medicamento em cada classe de medicamento	35
Tabela 13. Porcentagem de utilização entre as classes de medicamentos na terapia convencional	35
Tabela 14. Custo anual de tratamento por medicamento na terapia convencional.....	36
Tabela 15. Uso de recursos por estado de saúde (59,60).....	37
Tabela 16. Custo anual de uso de recursos por estado de saúde	37
Tabela 17. Custo por evento adverso	38
Tabela 18. Resultados dos parâmetros clínicos	39
Tabela 19. Resultados de custo	39
Tabela 20. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário atual	43
Tabela 21. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário base).....	43
Tabela 22. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário pessimista).....	43
Tabela 23. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário otimista)	44
Tabela 24. Custo total anual médio do tratamento vedolizumabe ± terapia convencional.....	44
Tabela 25. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário base)	45
Tabela 26. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário pessimista)	45
Tabela 27. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário otimista)	46
Tabela 28. Resultado de impacto orçamentário no cenário base	46
Tabela 29. Resultado de impacto orçamentário no cenário pessimista	46
Tabela 30. Resultado de impacto orçamentário no cenário otimista	46

QUADRO

Quadro 1. Escore CDAI e apresentação da doença conforme gravidade.....	11
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	13
Quadro 3 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.	16
Quadro 4 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.....	16
Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante	25
Quadro 6: Medicamentos potenciais para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave, com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional (corticosteroides e imunossupressores) ou a um agente anti-TNF.	49

FIGURA

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do demandante, Takeda Pharm.....	15
Figura 2. Comparação entre vedolizumabe e placebo no desfecho remissão clínica, em 6 semanas. (A) população geral (ITT), (B) pacientes sem resposta ao uso de anti-TNF e (C) subgrupo de pacientes naive anti-TNF. (39).....	17
Figura 3. Comparação entre vedolizumabe versus placebo, desfecho resposta clínica, em 6 semanas: (A) população geral, (B) subpopulação previamente tratada com anti-TNF, e (C) sub população não tratada anteriormente com anti-TNF(39).	18
Figura 4. Comparação entre vedolizumabe versus placebo, desfechos de segurança: (A) qualquer evento adverso, (B) evento adverso grave, e (C) infecção grave.....	19
Figura 5. O gráfico mostra as proporções de pacientes, entre aqueles que tiveram remissão clínica da semana 6 até a semana 52(45).....	20
Figura 6.Desfechos de eficácia do estudo GEMINI 3, considerando todos os pacientes, pacientes tratados anteriormente com anti-TNF, população total, e pacientes naive anti-TNF: (A) remissão clínica na semana 6, (B) na semana 10 e (C) nas semanas 6 e 10, (D) resposta CDAI na semana 6, e (E) semana 10.....	21
Figura 7. Subescores dos pacientes com doença de Crohn. Porcentagem de melhora para o desfecho dor abdominal (A) população geral, (B) pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF, e (C) previamente tratados com anti-TNF. Porcentagem de melhora para o desfecho da frequência de evacuações líquidas, (D) população geral, (E) pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF, e (F) previamente tratados com anti-TNF.....	22
Figura 8. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, de acordo com a ferramenta Risk of Bias.	23
Figura 9. Árvore de decisão utilizada na fase de indução.....	27
Figura 10. Estrutura do modelo na fase de manutenção	28
Figura 11. Diagrama tornado – Resultado da análise de sensibilidade determinística.....	40

Figura 12. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Plano de custo-efetividade	40
Figura 13. Funil de pacientes elegíveis ao tratamento com vedolizumabe.....	42
Figura 14. Diagrama tornado - Resultados da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário	47

Sumário

1.	APRESENTAÇÃO.....	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	6
3.	RESUMO EXECUTIVO.....	7
4.	INTRODUÇÃO	10
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença.....	10
	4.2 Tratamento recomendado.....	12
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	13
	5.1 Preço proposto para incorporação	16
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	14
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	14
	6.2 Evidência Clínica	16
	6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)	23
7.	AValiação ECONômICA	25
	7.1 Resumo das características da análise de custo-efetividade.....	25
	O Quadro 5 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.....	25
	7.2 Características do modelo.....	26
	7.2.1 Desfechos de efetividade.....	26
	7.2.2 Desfechos econômicos.....	26
	7.2.3 Metodologia do modelo econômico.....	26
	7.2.4 Características dos pacientes.....	29
	7.2.5 Dados de eficácia	29
	7.2.6 Eventos adversos	32
	7.2.7 Utilidade	33
	7.2.8 Cirurgia	34
	7.2.9 Mortalidade.....	34
	7.3 Dados de custo.....	34
	7.3.1 Custo do tratamento.....	34
	7.3.2 Custo por estado de saúde.....	37

7.3.3	Custo por evento adverso	38
7.4	Resultados.....	38
7.4.1	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.....	40
8.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	41
9.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TEMPORAL	49
10.	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS	51
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	52
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	43
13.	CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA	43
12.1	Contribuições técnico-científicas.....	44
12.2	Contribuições sobre experiência ou opinião.....	47
12.3	Avaliação global das contribuições.....	53
13	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	53
14	DECISÃO.....	54
14.	REFERÊNCIAS.....	54
15.	ANEXOS.....	46

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 22/12/2021 pela Takeda Pharma Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do vedolizumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave, após falha ou contraindicação do uso de anti-TNF, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declararam não possuir conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vedolizumabe (Entyvio®)

Indicação: Doença de Crohn ativa moderada-grave

Demandante: Takeda Pharma Ltda.

Introdução: A doença de Crohn é uma doença inflamatória do sistema digestivo. No SUS o tratamento convencional é baseado em corticoides e imunossupressores, no entanto alguns necessitam de terapia biológica e atualmente as opções disponíveis são as drogas anti-TNFs. No entanto, alguns pacientes não podem, não toleram ou falham ao tratamento deste grupo de biológicos anti-TNFs e retornam a terapia convencional de baixo nível de eficácia.

Pergunta: Vedolizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada grave que falharam/contraindicado ao uso de anti-TNF, quando comparado ao tratamento convencional?

Evidências clínicas: Há dois ensaios clínicos randomizados, de alta qualidade metodológica, que foram sintetizados em uma revisão sistemática com metanálise. Os resultados mostraram que para o subgrupo de pacientes que não responderam ao uso de anti-TNFs, o vedolizumabe não demonstrou superioridade em relação ao placebo para o desfecho de remissão clínica, RR 1,44 [IC95% 0,87 a 2,40] na semana 6, mas foi superior ao placebo para o desfecho intermediário resposta clínica, RR 1,51 [IC95% 1,12 a 2,02]. Em relação a segurança, o resultado foi similar quando comparado ao uso de placebo, no curto período de seguimento, RR 1,08 [IC95% 0,65 a 1,80], e em sua fase open-label mostraram um perfil aceitável quando os pacientes foram expostos por até 52 semanas.

Avaliação econômica: Foi realizado um estudo de custo-utilidade obtendo o valor da RCEI de R\$362.776,00 por QALY. O modelo econômico foi composto por duas partes. A parte inicial foi composta por uma árvore de decisão, com 6 semanas de seguimento, e a partir dos estados de saúde alcançados no modelo, uma segunda parte composta por um modelo de Markov, com ciclos de 8 semanas foi iniciado, e seguiu com horizonte de tempo *lifetime*. O modelo assumiu eficácia superior do vedolizumabe na transição entre todos os estados de saúde, e este pressuposto coloca forte viés sobre o resultado obtido no modelo. Além disso, esta eficácia assumida e colocada sobre os ciclos curtos e frequentes a cada 8 semanas ao longo de todo o ciclo de vida, pode subestimar o custo incremental obtido.

Análise de impacto orçamentário: A estimativa da população elegível para uso da tecnologia em análise foi de 1.864 indivíduos, gerada com base em abordagem metodológica mista, demanda aferida no SUS e dados de estudos epidemiológicos. No cenário base, com difusão de 40% no primeiro ano, o impacto orçamentário incremental é de R\$ 23.961.211,00 e com a difusão chegando em 80% no quinto ano, o impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de R\$ 189.900.000,00.

Experiências internacionais: O Canadá, o Reino Unido, a Austrália, a Escócia e a Irlanda incorporaram o vedolizumabe para os pacientes com doença de Crohn que falharam/contraindicados ao uso de anti-TNFs.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas sete tecnologias para compor o esquema terapêutico da doença de Crohn moderada a grave, com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento

convencional (corticosteroides e imunossupressores) ou a um agente anti-TNF, a saber: Bariquizumabe, Filgotinibe, Guselcumabe, Miriquizumabe, Ozanimode, Risanquizumabe e Upadacitinibe.

Perspectiva do Paciente: A chamada pública para participar da Perspectiva do Paciente referente ao tema ficou aberta entre 15 e 28 de março de 2022. Sessenta e sete pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de um sorteio, realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos. Em seu relato, a participante descreveu as perdas que a doença trouxe para sua vida e também da sua família, impactando atividades escolares, laborais e vida social. Também relatou que vêm conseguindo retomar suas atividades após o uso do vedolizumabe, que trouxe melhora na saúde e qualidade de vida.

Considerações finais: As evidências obtidas de dois ensaios clínicos randomizados, demonstraram que o vedolizumabe não adicionou benefício na fase de indução, 6 semanas, e na avaliação da semana 10 para remissão da doença quando comparado ao uso de placebo. Estudos de análise *post-hoc* destes 2 ensaios clínicos, foram analisados conjuntamente formando uma coorte de pacientes respondedores ao vedolizumabe e foram acompanhados por 52 semanas. Neste período pode-se observar a manutenção da remissão e da resposta clínica. Embora, a coorte apresentar manutenção do estado de remissão clínica e de resposta ao longo das 52 semanas, os resultados de eficácia em relação aos pacientes que não respondem aos anti-TNFs, devem ser interpretados com cautela, pois neste período não houve grupo controle. Entretanto, nesta fase *open-label* da coorte dos ensaios clínicos, pode-se monitorar os efeitos adversos nos pacientes submetidos ao uso do vedolizumabe por períodos mais longos, e foram considerados aceitáveis. A avaliação econômica, com impacto orçamentário de quase R\$ 190.000.000,00 e uma RCEI maior que R\$ 360.000,00 por QALY pode se considerado alto, ainda que, parecem estar subestimados, dado as limitações apresentadas do estudo de custo-utilidade.

Recomendação Preliminar: O Plenário da Conitec, em sua 108ª Reunião Ordinária, no dia 04 de maio de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do vedolizumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave, que falharam ou são contraindicados ao uso de anti-TNF, no SUS. Os membros da Conitec consideraram que as evidências não mostram benefício claro, na avaliação econômica há problemas no uso dos pressupostos utilizados e que mesmo potencialmente subestimada, o valor da razão de custo-utilidade incremental é elevado e o impacto orçamentário incremental é expressivo.

Consulta Pública: Foram recebidas 296 contribuições de opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 1 concordou (equivocadamente), 0 não concordou e não discordou e 295 discordaram. Contudo, somente 251 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião. Os assuntos abordados pelos participantes foram: redução da inflamação e sintomas; qualidade de vida; mais opções de tratamento; diminuição de internação. Após apreciação das contribuições recebidas, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar.

Recomendação final: O Plenário da Conitec, em sua 110ª Reunião Ordinária, no dia 06 de julho de 2022, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do vedolizumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada-grave que falharam ou são contraindicados ao uso de anti-TNF, no SUS. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 750/2022.

Decisão: Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o vedolizumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave, que apresentaram falha primária ou são contraindicados ao uso de anti-TNF, conforme a Portaria nº 100, publicada no Diário Oficial da União nº 173, seção 1, página 128, em 12 de setembro de 2022.

4. INTRODUÇÃO

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal, apresentando-se sob três formas: inflamatória, fistulosa e fibroestenossante. Pode acometer todo o tubo digestivo, da boca ao ânus, mas principalmente o íleo, o cólon e a região perianal.(1–3) Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, dermatológicas e reumatológicas (4). A fisiopatologia da DC envolve a inflamação do trato gastrointestinal devido ao prejuízo da função da barreira intestinal, bem como à desregulação das respostas imunes (inata e adaptativa) e da microbiota intestinal.(2,3,5)(2).

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A incidência da doença de Crohn (DC) varia entre 3-20 casos por 100.000 indivíduos, mundialmente e em países desenvolvidos, a prevalência e a incidência situam-se em torno de 50:100.000 e 5:100.000, respectivamente. Na América do Sul, estima-se uma incidência e prevalência menores em comparação com outras regiões, sendo de, respectivamente, 0-3 e 1-41 casos por 100.000 indivíduos.(1,4,6,7) Um estudo conduzido no Brasil(8), na cidade de São Paulo, indicou uma incidência de 3,5 e uma prevalência de 14,8 casos por 100.00 indivíduos. O número de casos é levemente maior entre as mulheres, tem início mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar indivíduos de qualquer faixa etária.

A DC apresenta grande variação fenotípica, e sua história natural, é marcada por ativações e remissões. A diferenciação entre doença ativa e em remissão pode ser feita com base no Índice de Harvey-Bradshaw (IHB), Tabela 1, (9). Escores igual ou abaixo de 4 e sem uso de corticosteroide, considera-se que o paciente está em remissão sintomática (10). Os pacientes com doença moderada a grave (IHB igual ou superior a 8) usualmente estão com o estado geral bastante comprometido e apresentam ainda um ou mais dos seguintes sintomas: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3 ou mais evacuações por dia) (10).

Tabela 1. Índice de Harvey-Bradshaw

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 = péssimo
2	Dor abdominal	0 = nenhuma

		1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: • Artralgia • Uveíte • Eritema nodoso • Úlceras aftosas • Pioderma gangrenoso □ Fissura anal • Nova fístula • Abscesso
	Total	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5

Outra forma de classificar e monitorar o paciente clinicamente é em relação à gravidade da doença. A *American College of Gastroenterology* (AGA) recomenda o índice de atividade da doença de Crohn (do inglês, *Crohn's disease activity index* – CDAI), para classificar a doença em: remissão, doença leve a moderada, doença moderada a grave, e doença grave, que estão descritos no Quadro 1. O CDAI dá um escore que varia de 0 a mais de 600, com base em um diário de sintomas mantido pelo paciente por 7 dias, com a sua avaliação do bem-estar geral, mudança de peso, características de doença extraintestinal, uso de medicamentos antidiarreicos, presença de massa abdominal e níveis de hematócrito (11,12). Ambas as classificações, IHB e o CDAI, apresentam boa correlação, Pearson 0,93, $p=0,001$ (10).

Quadro 1. Escore CDAI e apresentação da doença conforme gravidade

Gravidade da doença	Escore CDAI	Apresentação clínica
Remissão	<150	O paciente é assintomático (não há sequelas inflamatórias sintomáticas) e pode ter respondido à terapia e não ter doença residual ativa
Leve e Moderada	150-220	Paciente em atendimento ambulatorial com capacidade de tolerar alimentação oral sem apresentar quadros negativos (desidratação; toxicidade sistêmica, como febre alta, calafrios e prostração; sensibilidade abdominal; massa dolorosa; obstrução intestinal; ou perda de peso > 10%)
Moderada a Grave	220- 450	O paciente falhou na resposta ao tratamento para DC leve a moderada, ou apresenta sintomas mais proeminentes de: febre, perda significativa de peso,

		dor ou sensibilidade abdominal, náuseas ou vômitos intermitentes (sem achados obstrutivos), ou anemia significativa
Grave	>450	Apesar da introdução de corticosteroides convencionais ou de medicamentos biológicos em pacientes ambulatoriais, os sintomas da doença persistem, tais como febre alta, vômito recorrente, evidência de obstrução intestinal, sinais peritoneais significativos, caquexia ou abscesso

O diagnóstico pode ser difícil devido à heterogeneidade das manifestações e à sua sobreposição com as da retocolite ulcerativa, bem como a ausência ocasional de sintomas gastrointestinais relevantes. O sintoma mais comum no momento do diagnóstico é diarreia, seguida por sangramento (40%-50%), perda de peso (60%) e dor abdominal (70%). Os sinais mais comuns são febres, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. Mais de 6 semanas de diarreia é o prazo sugerido como critério para diferenciação com diarreia aguda infecciosa.(13) Exames de imagem, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM), são utilizados, bem como endoscopia digestiva baixa (colonoscopia). Apesar de não haver um achado patognomônico, o diagnóstico histopatológico de DC depende da presença de granulomas, anormalidades arquiteturais críticas focais, infiltrado inflamatório focal de linfócitos e plasmócitos, e da preservação de mucina nos sítios inflamados. Em casos difíceis, endoscopia digestiva alta com biópsias gástricas pode ser útil para firmar o diagnóstico na presença de granulomas ou gastrite focal.(14) Exames laboratoriais como elevação de proteína C reativa (PCR) e velocidade de hemossedimentação (VHS) também auxiliam na definição diagnóstica. No SUS pode-se identificar a doença pelo CID-10:

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

4.2 Tratamento recomendado

Segundo as recomendações do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde do Brasil (PCDT) para DC (15), o tratamento da DC é dividido em duas fases, indução da remissão e manutenção. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores, e tem o objetivo de induzir a remissão clínica, e posteriormente, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso.(16,17) No entanto, dependendo da gravidade da apresentação clínica, os tratamentos são diferentes.

Pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona, na dose de 40-60 mg/dia.(4,17,18) Altas doses de corticosteroide (1 mg/kg de prednisona ou de metilprednisolona) tem taxas de resposta de 80%-90% (4). Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias), a dose de corticosteroide deve ser lentamente diminuída, pois

uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação e insuficiência adrenal (16). Recomenda-se reduzir de 5 a 10 mg/semana até a dose de 20 mg e, posteriormente 2,5 a 5 mg/semana até se suspender o tratamento (4).

A azatioprina também pode ser associada para induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito (19). Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução como na manutenção da remissão (20,21). Em estudos clínicos com pacientes de DC, a adição de alopurinol, levou a significativa diminuição da atividade da doença, possibilitando a redução da dose de corticosteroide, sem aumento de toxicidade hepática. No entanto, a adição de alopurinol está contraindicada em indivíduos com leucopenia prévia (22–25). Alternativamente, caso o médico prefira ou o paciente corticodependente tenha história de efeito adverso ou hipersensibilidade à azatioprina, pode-se usar metotrexato por via intramuscular (IM) semanal (26–29).

Para pacientes com IHB igual ou superior a 8, sem resposta clínica significativa a corticosteroide, após 6 semanas, a azatioprina mais alopurinol, a metotrexato ou com contraindicação ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) ao corticosteroide e ao imunossupressor, pode ser considerada a terapia de indução com os anti-TNFs, infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol.

Os agentes anti-TNFs modificaram o tratamento da doença de Crohn nas últimas duas décadas, apresentando efetividade para o manejo da doença de Crohn moderada a grave, além de poderem ser utilizados de forma isolada ou em combinação com imunomoduladores (1,2). No entanto, alguns pacientes tem contraindicação ao uso destes agentes anti-TNFs ou falham a esta linha de tratamento, atingindo cerca de 25% até 40%. (30–32)

Desta forma, a proposta deste dossiê é analisar uma tecnologia anti-integrina, o vedolizumabe (2ª geração – anticorpo monoclonal IgG1 humanizado) com um mecanismo de ação específico ao interagir com a integrina $\alpha 4\beta 7$, interferindo na ligação dessa proteína à MAdCAM-1, que é uma molécula expressa exclusivamente no endotélio intestinal, como uma alternativa aos pacientes que falharam ao uso de anti-TNFs ou são contraindicados ao uso dos anti-TNFs. Vedolizumabe está indicado para induzir e manter a remissão da doença (33–35).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O vedolizumabe é um medicamento biológico imunossupressor seletivo para o intestino, sendo classificado como um anticorpo monoclonal humanizado. Este possui como mecanismo de ação a sua ligação específica à integrina $\alpha 4\beta 7$, uma proteína que é expressa preferencialmente em linfócitos T auxiliares no intestino. Por consequência, vedolizumabe inibe a adesão destas células à MAdCAM-1, a qual é expressa principalmente nas células endoteliais do intestino, além de possuir um papel fundamental no alojamento de linfócitos T nos tecidos do trato gastrointestinal e ser um fator determinante na inflamação crônica característica da doença de Crohn (36,37).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Vedolizumabe
Nome comercial	Entyvio®
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável, 300 mg
Detentor do registro	Takeda Pharma Ltda
Fabricante	Takeda Pharma Ltda.
Indicação aprovada na Anvisa	ENTYVIO é indicado para o tratamento de pacientes adultos com: - Colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral α 1f (TNF-α). - Doença de Crohn moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral α 1fa (TNF-α).
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada-grave que falharam/contraindicados ao uso de anti-TNFs.
Posologia e Forma de Administração	A posologia recomendada para esta indicação é de 300 mg, administrada por infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6, repetindo-se a cada oito semanas. Os pacientes sem resposta inicial podem se beneficiar de uma dose adicional na semana 10. Por outro lado, o tratamento deve ser descontinuado naqueles pacientes que não apresentam alguma evidência de benefício clínico até a semana 14. Para alguns pacientes que experimentam redução da resposta, o aumento da frequência de administração para a cada quatro semanas pode ser recomendado. Além disso, pacientes com resposta adequada podem realizar a redução ou interrupção do uso de corticosteroides
Patente	Concedida em junho de 2017, validade de 10 anos. O número depósito no INPI é PI 9711079-5

Fonte: Bula (36)

Contraindicações: Vedolizumabe é contraindicado na presença de infecções ativas grave (p.ex.: tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, tais como leucoencefalopatia multifocal progressiva) e em pacientes com hipersensibilidade a algum dos componentes da formulação.

Cuidados e Precauções: O vedolizumabe deve ser administrado por profissionais de saúde preparados para gerenciar reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, caso ocorra. Todos os pacientes devem ser observados continuamente

durante cada infusão e medidas de suporte médico devem estar disponíveis para uso imediato enquanto vedolizumabe é administrado. Para as duas primeiras infusões, eles devem ser observados para sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade aguda por aproximadamente duas horas após o término da infusão. Para todas as infusões subsequentes, os pacientes devem ser observados por aproximadamente uma hora após o término da infusão.

- **Reações relacionadas à infusão:** Na ocorrência de uma reação grave relacionada à infusão, reação anafilática, ou outra reação grave, a administração de ENTYVIO deve ser interrompida imediatamente e tratamento apropriado deve ser iniciado (por exemplo, epinefrina e anti-histamínicos). Uma vez que a reação leve ou moderada à infusão tenha se resolvido, a infusão pode ser continuada.

- **Infeções:** O vedolizumabe é um antagonista de integrina seletivo para o intestino, sem nenhuma atividade imunossupressora sistêmica identificada. O tratamento com ENTYVIO não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas graves, como tuberculose, sepse, citomegalovírus, listeriose e infecções oportunistas, até que as infecções sejam controladas, deve ser realizada a suspensão do tratamento. Alguns antagonistas de integrina e alguns agentes imunossupressores sistêmicos foram associados com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), que é uma infecção oportunista rara e frequentemente fatal causada pelo vírus John Cunningham (JC). Ao se ligar à integrina $\alpha 4\beta 7$ expressada em linfócitos alojados no intestino, o vedolizumabe exerce um efeito imunossupressor específico para o intestino. Nenhum efeito imunossupressor sistêmico foi notado em indivíduos saudáveis. Se houver suspeita de LMP, o tratamento com vedolizumabe deve ser suspenso permanentemente. Os sinais e sintomas típicos associados com LMP são diversos, progridem ao longo de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva em um lado do corpo, inércia dos membros, problemas de visão e alterações no pensamento, memória e orientação levando à confusão e alterações de personalidade. A progressão dos déficits usualmente leva à morte ou incapacidade grave ao longo de semanas ou meses.

- **Neoplasias malignas:** O risco de neoplasias malignas está aumentado em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasias malignas.

- **Vacinas vivas e orais:** Recomenda-se que todos os pacientes tenham suas imunizações atualizadas, de acordo com as orientações para imunização vigentes, antes de iniciar o tratamento com ENTYVIO. Os pacientes que estão recebendo tratamento com vedolizumabe podem continuar a receber vacinas não vivas (por exemplo, subunidade ou vacina inativada).

- **Indução de remissão na Doença de Crohn:** A indução da remissão na Doença de Crohn pode demorar até 14 semanas em alguns pacientes. As razões para isto não são totalmente conhecidas e estão relacionadas, possivelmente, ao mecanismo de ação. Isto deve ser levado em consideração, particularmente em pacientes com doença ativa grave no momento basal, não tratados anteriormente com antagonistas de TNF- α .

- **Gravidez e lactação:** Categoria B de Risco na Gravidez - não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. ENTYVIO só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem claramente qualquer risco potencial para a mãe e o feto.

- **Mulheres em idade fértil:** As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados para evitar a gravidez e o seu uso deve ser mantido durante pelo menos 18 semanas após o último tratamento com ENTYVIO.

- **Lactação:** Não há dados sobre os efeitos do vedolizumabe na fertilidade humana.

- **Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas:** ENTYVIO pode ter uma influência mínima na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas, uma vez que tontura foi relatada em um número pequeno de pacientes.

5.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 3 - Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Pó liofilizado para solução injetável, 300 mg	R\$ 3.218,00 por frasco	R\$ 12.565,05 por frasco	R\$12.543,19 por frasco, em 24/03/2021

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê;

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

³ Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Takeda Pharma sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do vedolizumabe, para o tratamento da doença de Crohn ativa moderada-grave, após falha ao tratamento com uso de anti-TNFs ou pacientes contraindicados ao uso de anti-TNF que não tiveram controle da doença com o tratamento convencional (aminossalicilatos, corticosteroides, agentes imunomoduladores), visando sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

Tabela 2 - Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Doença de Crohn ativa moderada-grave, após falha ao no tratamento com uso de anti-TNF ou pacientes contraindicados ao uso de anti-TNF que não tiveram controle da doença com o tratamento convencional
Intervenção (tecnologia)	Vedolizumabe + tratamento convencional
Comparador	Placebo + Tratamento convencional (aminossalicilatos, corticosteroides, agentes imunomoduladores)
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, revisões sistemáticas com e sem metanálises e estudos observacionais

Pergunta: Vedolizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave, após falha ao tratamento com uso de anti-TNF ou pacientes contraindicados ao uso de anti-TNF que não tiveram controle da doença com o tratamento convencional comparado ao Tratamento convencional (aminossalicilatos, corticosteroides, agentes imunomoduladores)?

Demandante realizou as buscas eletrônicas, realizada em 28 de abril de 2021 nas bases de dados: *PubMed*, *Scopus*, *Cochrane Library* e *Lilacs*, de forma ampla e com descritores combinados, **ANEXO 1**, e seguiu a estratégia PICO da Tabela 2. O fluxograma dos estudos selecionados se encontra na Figura 1.

A secretaria executiva da CONITEC, mesmo entendendo que a estratégia de busca e seleção dos artigos estava adequada e seguia as diretrizes metodológicas para elaboração de pareceres técnico-científicos do Ministério da Saúde(38) realizou nova busca nas bases de dados, no dia 07/03/2022 e não identificou estudos adicionais que contemplam a pergunta PICO deste dossiê e que seguem as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde.

Após busca e recuperação dos artigos elegíveis, análise de risco de viés, dos estudos de revisão sistemática e metanálise foi realizado pelo AMSTAR-2 e a qualidade da evidência pelo sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

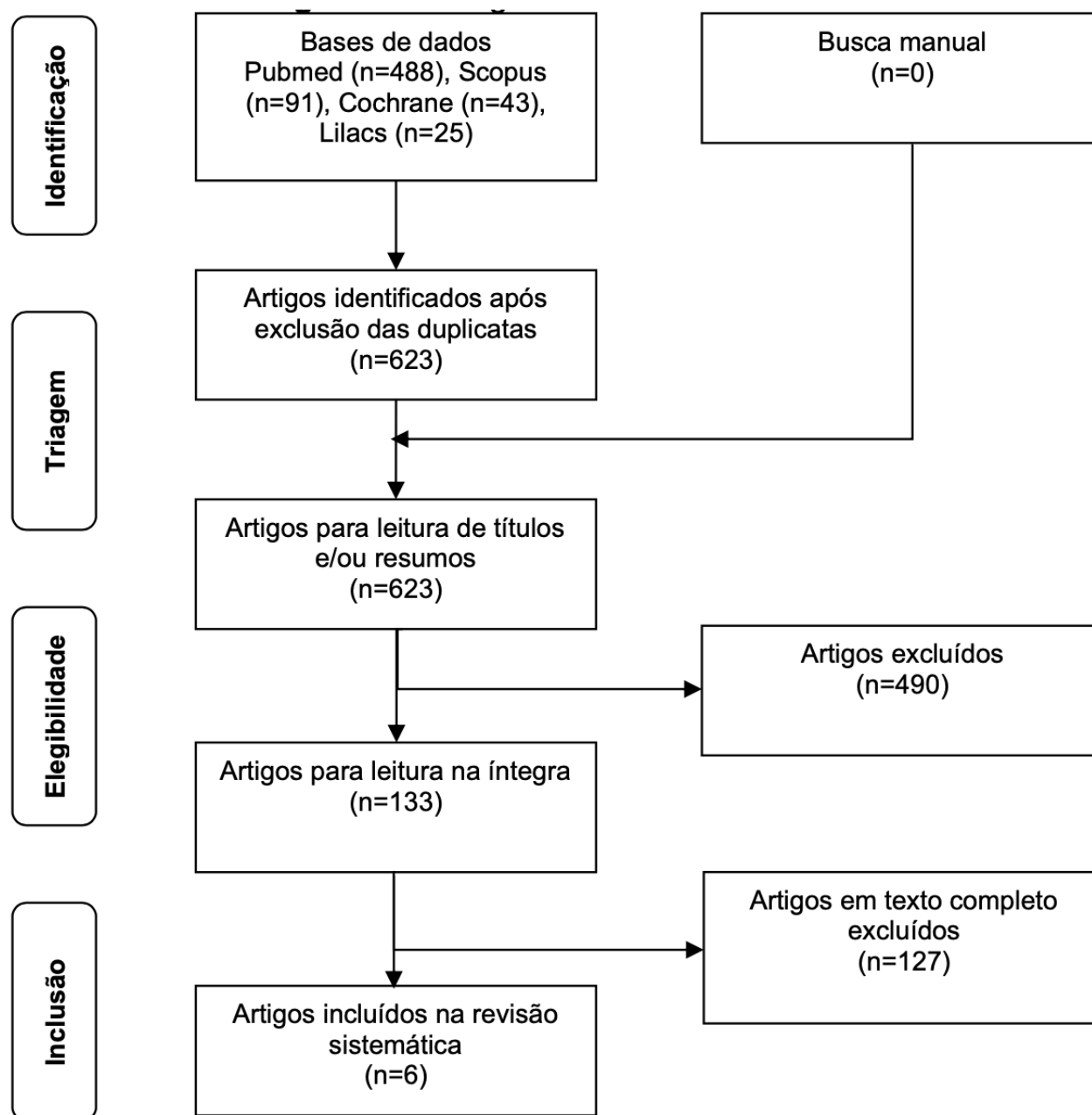


Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido a partir do dossiê do demandante, Takeda Pharma Ltda.

Ao longo de buscas nas bases de dados (Pubmed, Scopus, Cochrane, Lilacs), realizada pelo demandante, 647 citações (incluindo duplicatas) foram localizadas. Aplicado os critérios de elegibilidade em 623 estudos, retirada de duplicatas, 133 passaram para leitura da íntegra. Destes, 127 excluídos (Apêndice II) e 6 incluídos, os quais foram

publicados entre 2013 e 2019. Apesar de adequada, a secretaria executiva da Conitec, por via do seu técnico, realizou nova busca e não identificou estudos adicionais.

No Quadro 4 encontram-se os estudos selecionados pelo demandante e que foram revisados para verificar se deveriam ser incluídos na análise da evidência, de forma adequada ao objetivo da análise clínica deste dossiê.

Quadro 4 - Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec sobre os estudos apresentados pelo demandante.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec	
	Incluídos	Excluídos - Motivos
Mocko et al. 2016 (39)	Sim	-
Sandborn et al. 2013 (40)	Sim	-
Sands et al. 2014 (41)	Sim	-
Vermeire et al. 2017 (42)	Não	Estudo de extensão, dos ensaios clínicos em fase open-label sem comparador
Sands et al. 2017 (43)	Não	Estudo de extensão, dos ensaios clínicos em fase open-label com amostra seletiva
Feagan et al. 2019 (44)	Sim	-

6.2 Evidência Clínica

As revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados é fonte de evidência para estudos de intervenção, principalmente quando são apresentados com metanálise. Abaixo está o estudo de Mocko e cols. (2016)(39), uma revisão sistemática com metanálise, que incluiu os dois ensaios clínicos randomizados(45,46) que envolvem o cenário proposto para a incorporação. Assim, os resultados dos dois ensaios clínicos randomizados só serão apresentados separados da metanálise, se algum resultado não estiver explícito na descrição da metanálise.

Mocko et al (2016) (39)

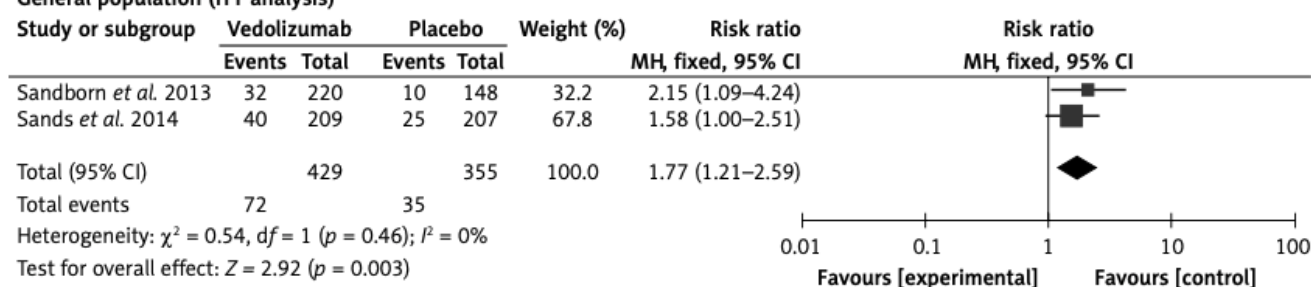
Os pesquisadores realizaram uma revisão sistemática seguida de metanálise com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do vedolizumabe em pacientes com doença de Crohn. Após busca nas principais bases de dados da literatura científica, realizadas até 25 de janeiro de 2015, dois ensaios clínicos foram incluídos nas análises, GEMINI II(45) e GEMINI III(46). Ambos os ensaios clínicos envolveram indivíduos com DC, que nunca tinham recebido tratamento com anti-TNF (naive) e indivíduos que já tinham falhado ao uso de anti-TNF. O subgrupo de pacientes que falharam ao uso do anti-TNF, e que receberam vedolizumabe, na semana 6, não tiveram maior taxa de remissão quando comparados ao grupo placebo, RR 1,44 (IC95% 0,87 – 2,40), $p=0,16$, *Forest Plot B*, apresentado na

PLA, placebo; TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*); VDZ, vedolizumabe. Fonte: Mocko et al. (2016) (39)

Figura 2. No entanto, para a população naive, a remissão foi maior no grupo de pacientes que fizeram uso de vedolizumabe, 2,29 (IC95% 1,44 – 3,65), $p<0,01$.

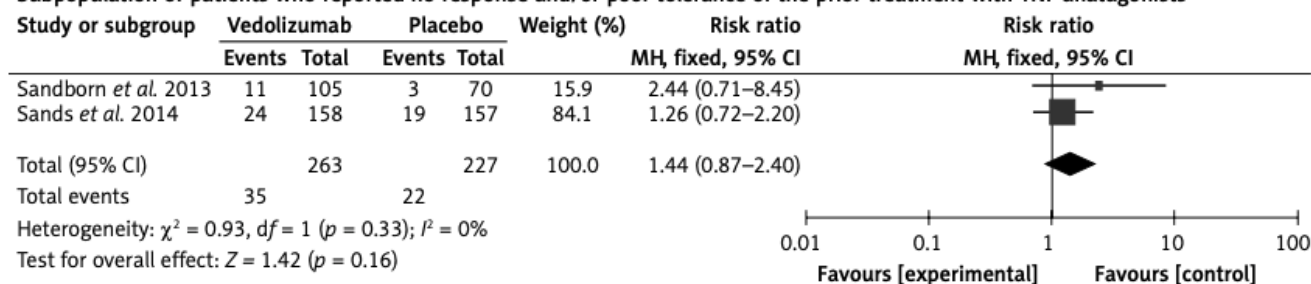
A

General population (ITT analysis)



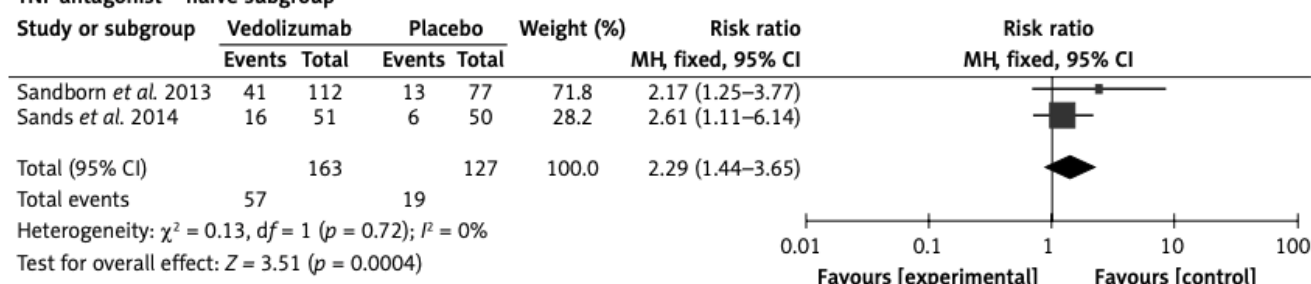
B

Subpopulation of patients who reported no response and/or poor tolerance of the prior treatment with TNF antagonists



C

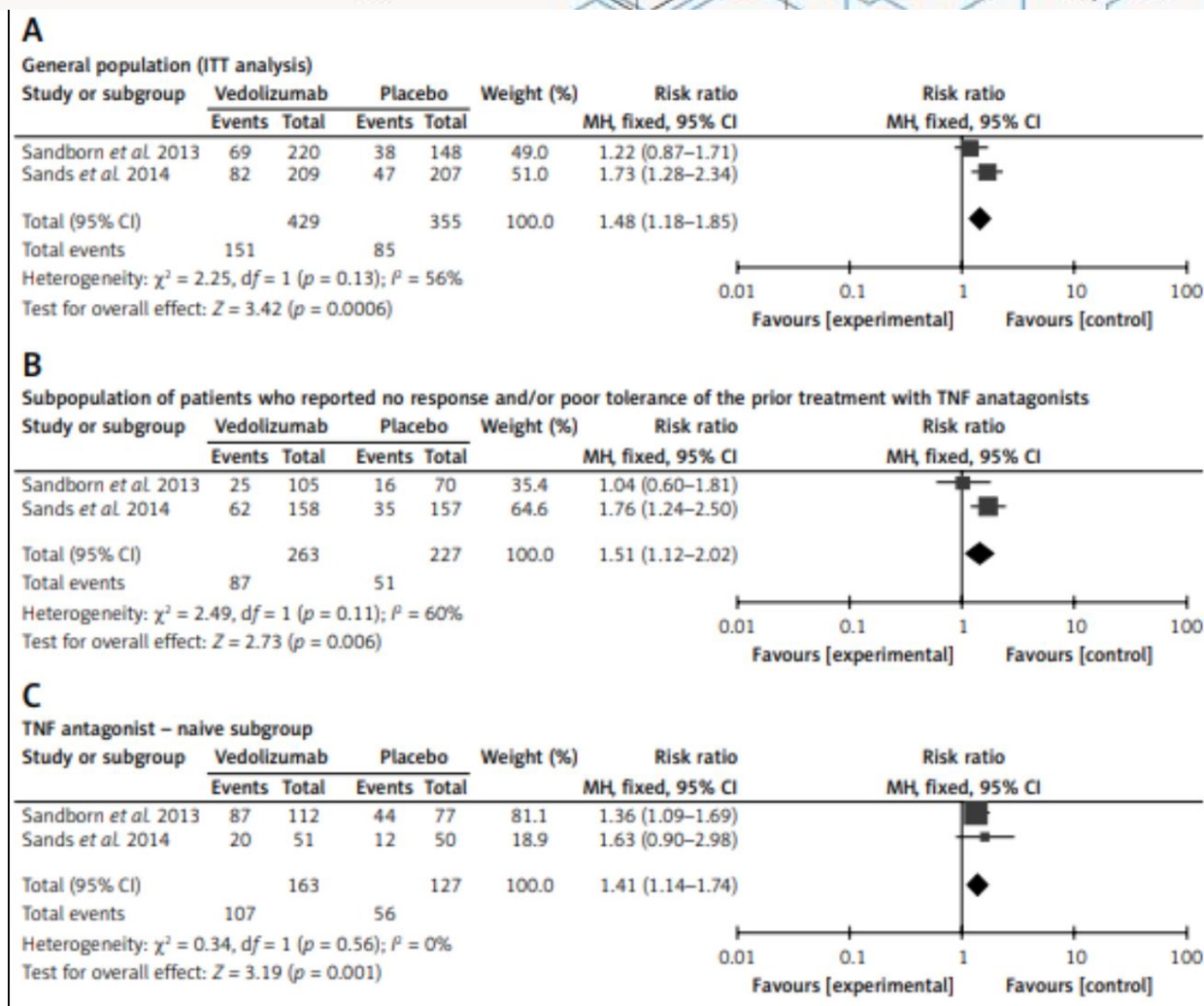
TNF antagonist – naive subgroup



PLA, placebo; TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*); VDZ, vedolizumabe. Fonte: Mocko et al. (2016) (39)

Figura 2. Comparação entre vedolizumabe e placebo no desfecho remissão clínica, em 6 semanas. (A) população geral (ITT), (B) pacientes sem resposta ao uso de anti-TNF e (C) subgrupo de pacientes naive anti-TNF. (39)

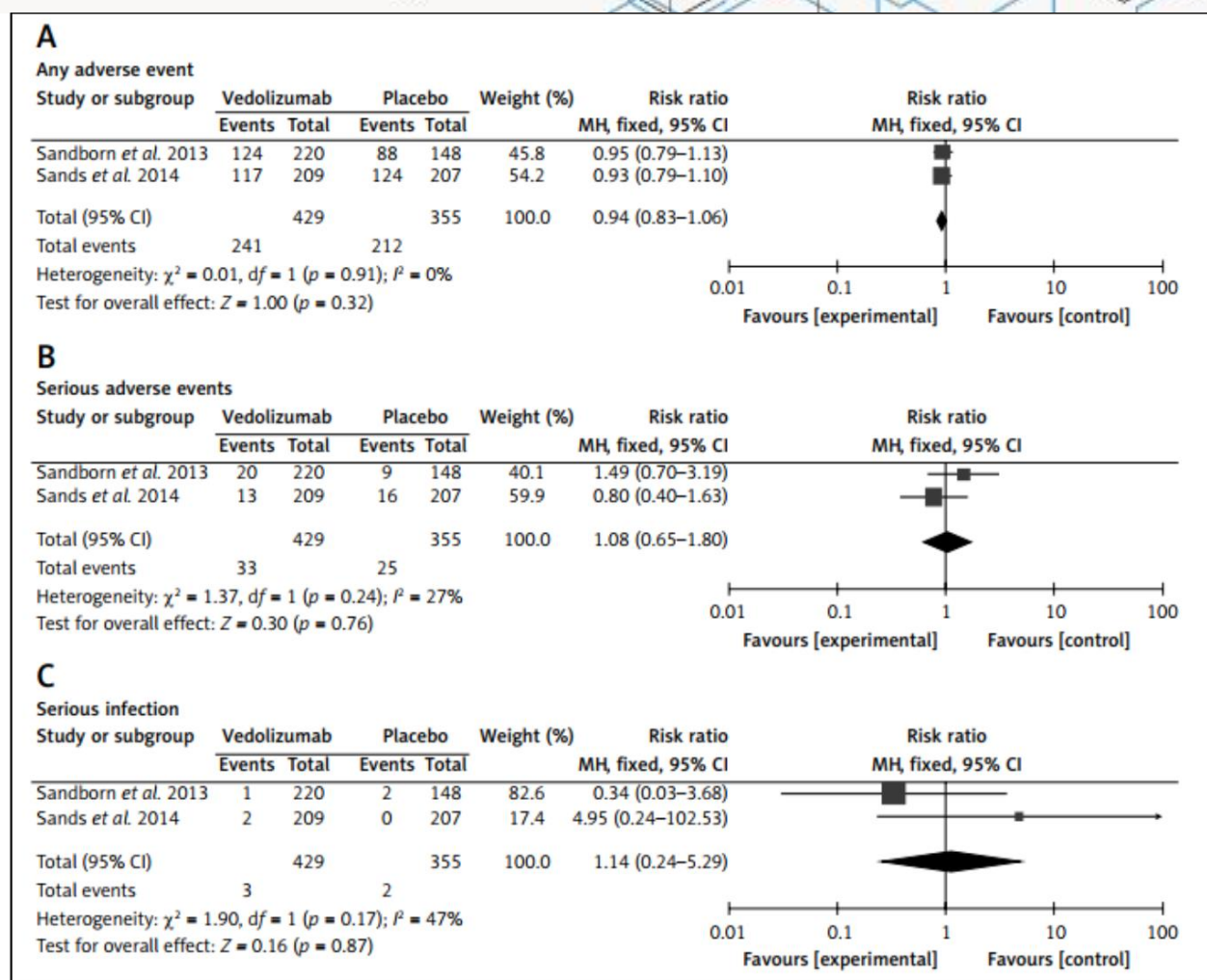
Para o desfecho de resposta clínica, definida como uma melhora ≥ 100 pontos no CDAI, em ambos os subgrupos de pacientes, que fizeram uso de vedolizumabe, foram mais prováveis de atingirem a resposta clínica, quando comparados ao grupo placebo, na semana 6, Figura 3.



PLA, placebo; TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*); VDZ, vedolizumabe. Fonte: Mocko et al. (2016) (39)

Figura 3. Comparação entre vedolizumabe versus placebo, desfecho resposta clínica, em 6 semanas: (A) população geral, (B) subpopulação previamente tratada com anti-TNF, e (C) subpopulação não tratada anteriormente com anti-TNF (Naive)(39).

Em relação a segurança, foram avaliados os eventos adversos (EA) e os EA graves (EAS) e infecção grave. A Figura 4 mostra que vedolizumabe foi tão seguro quanto o placebo durante a fase de indução.



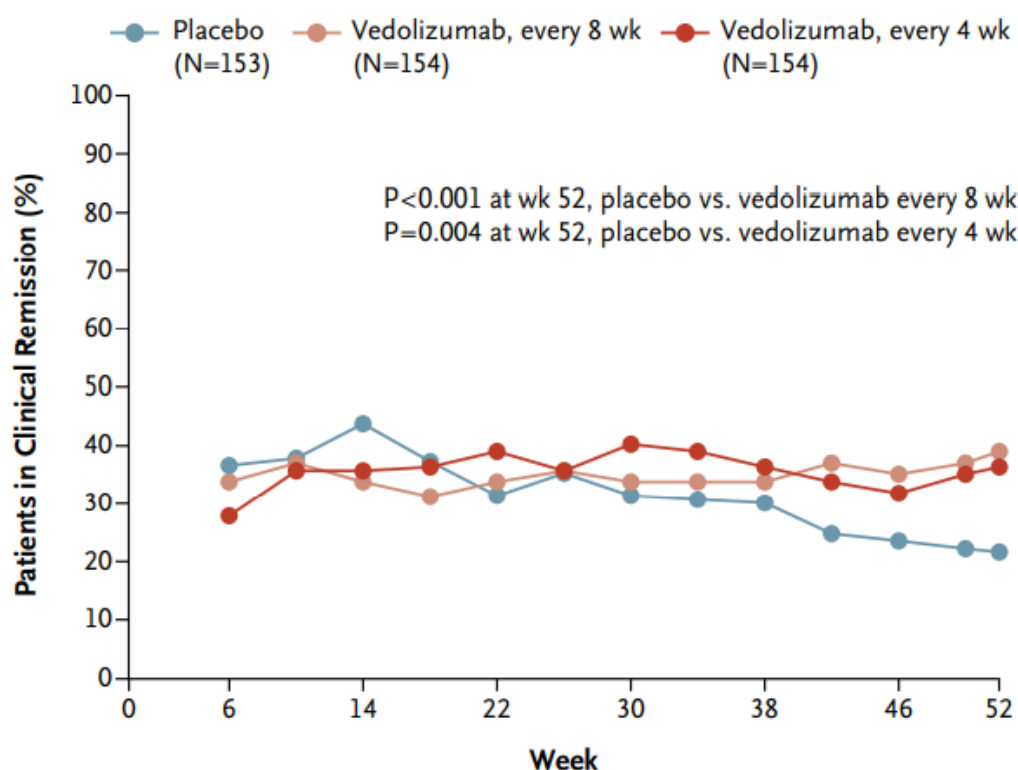
PLA, placebo; TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*); VDZ, vedolizumabe. Fonte: Mocko *et al.* (2016) (39).

Figura 4. Comparação entre vedolizumabe versus placebo, desfechos de segurança: (A) qualquer evento adverso, (B) evento adverso grave, e (C) infecção grave.

Sandborn e cols., 2013 - GEMINI II (NCT00783692)(45)

Ensaio clínico randomizado, controlado-placebo, duplo cego, conduzido em 39 países, com o objetivo de determinar a eficácia do vedolizumabe em pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave, que entraram em remissão clínica (CDAI <150) nas 6 primeiras semanas de tratamento e desfecho secundário de resposta clínica (CDAI com queda >100). Posteriormente, realizaram uma segunda fase de estudo *open-label*, que teve seguimento de 52 semanas. Na amostra do estudo, aproximadamente 50% dos participantes receberam tratamento prévio de anti-TNF. Resultado adicional à metanálise, já apresentada, referente a este ensaio clínico é o efeito de manutenção do controle da doença ao longo das 52 semanas com uso do vedolizumabe comparado ao grupo placebo, Figura 5, e os dados de segurança do uso prolongado, que teve a incidência de qualquer evento adverso grave maior entre os pacientes que receberam vedolizumabe do que entre aqueles que receberam placebo (24,4% vs. 15,3%). A incidência de infecções e de infecções

graves também foram maiores com vedolizumabe do que com placebo. O estudo teve registro de 5 mortes, quatro entre pacientes do grupo que receberam vedolizumabe e um no grupo placebo.



Fonte: Sandborn e cols. (2013)(45).

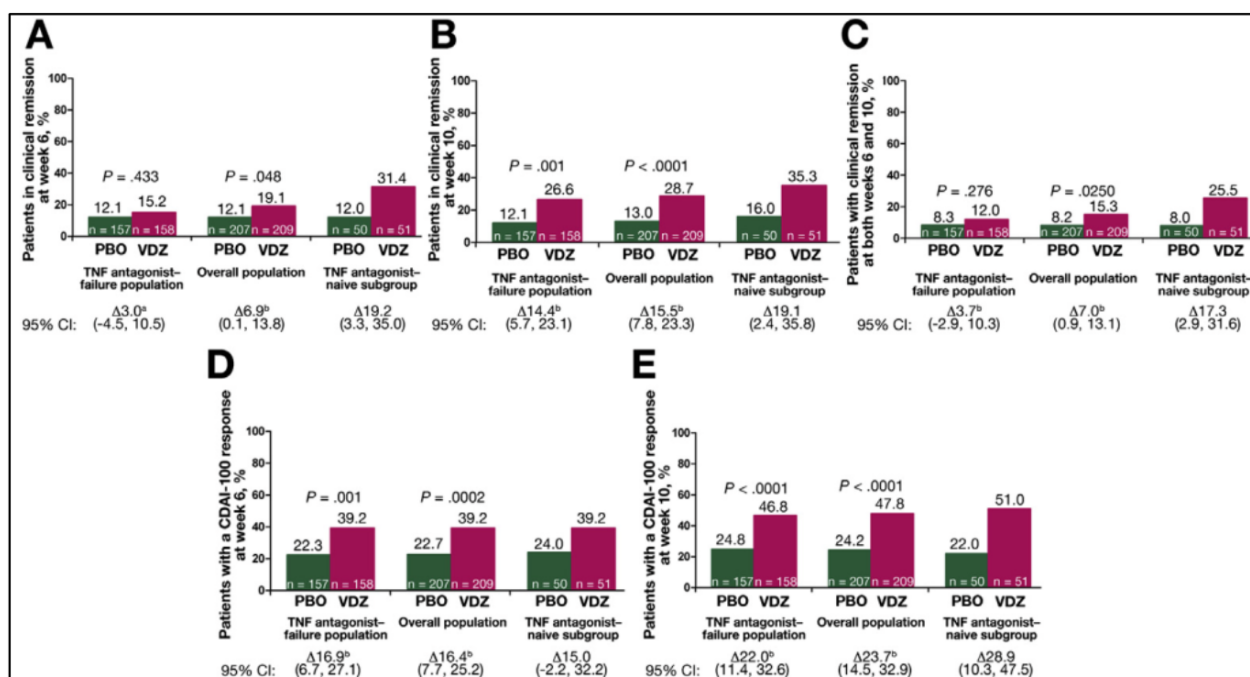
Figura 5. O gráfico mostra as proporções de pacientes, entre aqueles que tiveram remissão clínica da semana 6 até a semana 52(45)

Sands e cols., 2014 - GEMINI III (NCT01224171)(46)

Este foi um ensaio clínico randomizado, controlado-placebo, fase 3, duplo cego, que comparou o uso do vedolizumabe versus placebo na população de indivíduos com diagnóstico de DC ativa moderada-grave, e que obtiveram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao anti-TNF, com o objetivo primário de determinar o efeito sobre a remissão clínica, definida como uma diminuição na atividade da doença, CDAI $\leq$ 150 pontos, nas primeiras 6 semanas. O desfecho secundário foi identificar a taxa de resposta clínica, definida como queda $\geq$ 100 pontos no escore CDAI, no seguimento 6 e 10 semanas. Apesar do objetivo primário ser focado nos pacientes que falharam ao tratamento com anti-TNF, os autores incluíram aproximadamente 25% de pacientes a mais na amostra que eram naive de anti-TNF. Para o desfecho primário, a proporção de pacientes em remissão clínica na semana 6 para o subgrupo de pacientes que falharam ao uso de anti-TNF (Figura 6A),

não foi observado diferença estatisticamente significativa entre os grupos vedolizumabe (15,2%) e placebo (12,1%), $p=0,433$, RR 1,2 (IC 95% 0,7 a 2,2), como já foi relatado na metanálise de Mocko e cols.(39).

A informação adicional está na descrição dos desfechos secundários, que foi observado um aumento no número de paciente que entraram em remissão clínica na semana 10 de tratamento no grupo de pacientes que fizeram uso do vedolizumabe, RR 2,2 (IC95% 1,3 a 3,6), com redução do risco absoluto (RA) de 14,5%. Além disso, mais pacientes tiveram resposta clínica, na semana 10, RR 1,9 (IC95% 1,4 a 2,6). No entanto, apesar da diferença estatisticamente significativa, é digno de nota que o número absoluto de pacientes sob remissão clínica é baixo, 26,6% e houve perda de pacientes ao longo do seguimento, que poderia impactar de forma significativa nos resultados de eficácia dado o baixo número de remissões e respostas clínicas observadas em ambos os grupos.



CDAL, *Crohn's Disease Activity Index*; TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*). PBO: Placebo; VDZ: Vedolizumabe. Fonte: Sands e cols. (2014).(46)

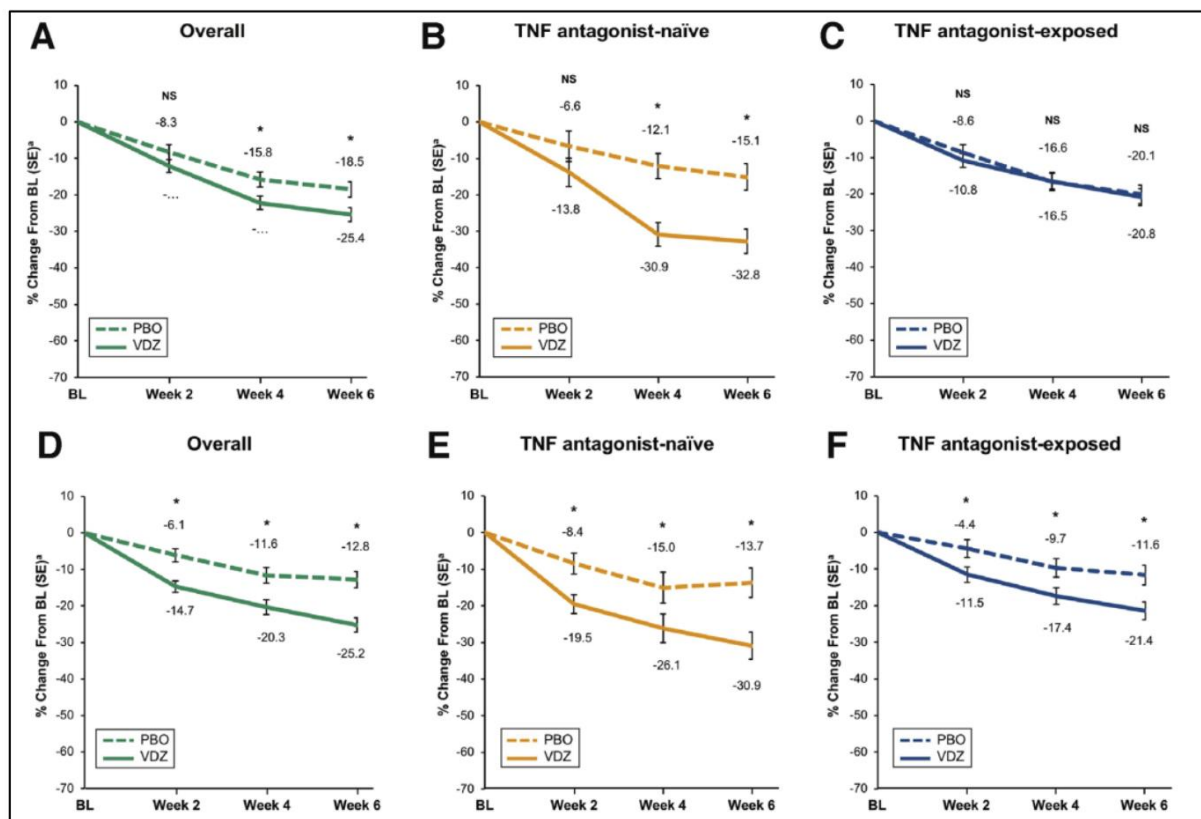
Figura 6. Desfechos de eficácia do estudo GEMINI 3, considerando todos os pacientes, pacientes tratados anteriormente com anti-TNF, população total, e pacientes naive anti-TNF: (A) remissão clínica na semana 6, (B) na semana 10 e (C) nas semanas 6 e 10, (D) resposta CDAL na semana 6, e (E) semana 10.

Adicionalmente, observou-se uma similaridade quanto aos eventos adversos (EA), segurança, na comparação entre vedolizumabe e placebo: qualquer EA (56% versus 60%), EA relacionado ao medicamento (16% nos dois grupos), descontinuação por EA (2% versus 4%), EA grave (6% versus 8%), infecções graves (<1% versus 0%), descontinuação por EA grave (2% em ambos os grupos) e EA grave relacionado ao tratamento (<1% em ambos os grupos).

Feagan e cols., 2019 (Estudo post-hoc GEMINI I, II e III)(44)

Observação deve ser feita para a recomendação STRIDE-II, que é o controle sintomático da doença de forma rápida, desta forma, apesar de serem dados de um estudo post-hoc, olhar para os resultados dos desfechos clínicos intermediários pode ajudar na decisão da incorporação da tecnologia, haja visto o sofrimento dos pacientes frente aos sintomas desta doença. Desta forma, o estudo de Feagan e cols. será explorado.

Os autores realizaram uma análise *post-hoc* de uma amostra de pacientes formados por 3 ensaios clínicos, que compararam vedolizumabe versus placebo. E os desfechos analisados foram dos sintomas relatados pelo paciente, como dor abdominal e frequência de fezes moles para os pacientes com DC, relatados nas semanas 2, 4 e 6 de tratamento. Os resultados podem ser visualizados na Figura 7, abaixo.



LSF, frequência de evacuações líquidas (do inglês, *loose stool frequency*); TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*); BL: Baseline; SE: Erro padrão; PBO: Placebo; VDZ: Vedolizumabe. Fonte: Feagan e cols.(44)

Figura 7. Subescores dos pacientes com doença de Crohn. Porcentagem de melhora para o desfecho dor abdominal (A) população geral, (B) pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF, e (C) previamente tratados com anti-TNF. Porcentagem de melhora para o desfecho da frequência de evacuações líquidas, (D) população geral, (E) pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF, e (F) previamente tratados com anti-TNF

Importante ressaltar que estes resultados advêm de uma análise *post-hoc* e com amostra combinada de três estudos (GEMINI I, II e III) e de um subescore clínico, e a interpretação de benefício deve ser feita com cautela.

Para o desfecho dor abdominal, um maior número de pacientes tratados com vedolizumabe apresentaram redução na comparação com placebo na semana 4 e 6, considerando o grupo total de pacientes (previamente tratados ou não com anti-TNF). Ao considerar os dois subgrupos citados, este benefício foi observado entre aqueles pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF, mas para os pacientes que foram expostos ao anti-TNF, não houve melhora no sintoma de dor abdominal (APS), mas para o subescore de frequência de evacuação líquida (LSFS), houve diferença estatisticamente significativa a favor do grupo vedolizumabe.

6.3 Certeza geral das evidências (GRADE)

A revisão sistemática analisada(39), foi avaliada pelo questionário AMSTAR-2 e apresentou baixa qualidade segundo a ferramenta. Dois pontos críticos não foram observados: os autores não fornecem uma lista de estudos excluídos e justificativa das exclusões, e não consideraram risco de viés dos estudos individuais ao interpretar e discutir os resultados da revisão, Tabela 3. O risco de viés pode ser observado na Figura 8, que se encontra a análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, discretizados através da ferramenta Risk of Bias (RoB).

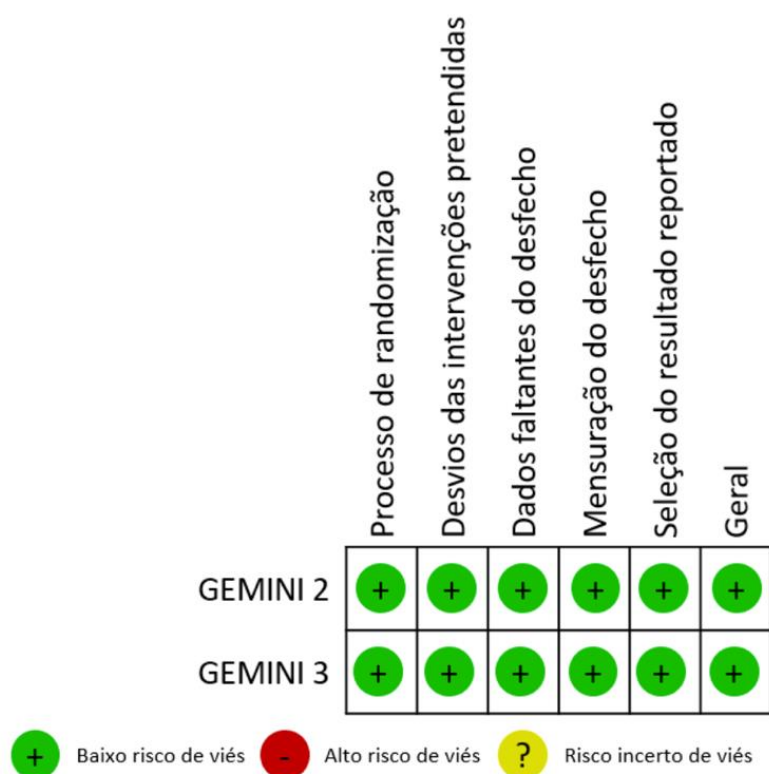


Figura 8. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, de acordo com a ferramenta Risk of Bias.

Tabela 3. Qualidade metodológica da revisão sistemática incluída, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2

Domínio	Mocko et al. (2016)
1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim
2 - O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (crítico)	Não
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Não
4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? (crítico)	Sim
5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim
6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim
7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? (crítico)	Não
8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim
9 - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (crítico)	Sim
10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? (crítico)	Sim
12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Não
13 - Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (crítico)	Não
14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
15 - Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítico)	Sim
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim
Qualidade metodológica geral (C=Criticamente baixa, B=Baixa, M=Moderada, A=Alta)	Baixa qualidade

Fonte: Dossiê do demandante e revisado pela CONITEC.

A certeza das evidências foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE)². Que classificou a evidência de todos os desfechos como alta.

² Schünemann, Holger, et al. "GRADE Handbook." <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>, Updated October 2013 (acessado em 01/2022).

Tabela 4. Perfil de evidências sobre a eficácia do tratamento de pacientes com DC ativa moderada a alta que fizeram uso de vedolizumabe comparado a placebo, a partir da metodologia grade. Elaboração própria, a partir de Ramsey (2011) (47).

Avaliação da qualidade da evidência							Efeito observado	Qualidade da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Remissão clínica na população que falharam ao uso de anti-TNFs – fase de indução de 6 semanas									
2	Ensaaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	RR 1,44 (IC95% 0,87 a 2,40)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Remissão clínica na população que falharam ao uso de anti-TNFs – fase de indução de 10 semanas									
1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	Não grave	não grave	nenhum	RR 1,4 (IC95% 0,7 a 2,8)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Remissão clínica na população que falharam ao uso de anti-TNFs – fase de manutenção com 52 semanas									
1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	RR 1,41 (IC95% 1,05 a 1,9)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	IMPORTANTE
Resposta clínica na população que falharam ao uso de anti-TNFs – fase de indução de 6 semanas									
2	Ensaaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	RR 1,51 (IC95% 1,12 a 2,02)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Resposta clínica na população que falharam ao uso de anti-TNFs – fase de indução de 10 semanas									
1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	grave	não grave	nenhum	RR 2,2 (IC95% 1,3 a 3,6)	⊕⊕⊕⊖ MODERADA	IMPORTANTE
Resposta clínica na população que falharam ao uso de anti-TNFs – fase de manutenção de 52 semanas									
1	Ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	RR 1,8 (IC95% 1,25 a 2,59)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Qualquer efeito adverso									
2	Ensaaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	RR 0,94 (IC95% 0,83 a 1,06)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Efeitos adversos graves									
2	Ensaaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	RR 1,08 (IC95% 0,65 a 1,8)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Infecção séria									
2	Ensaaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	RR 1,14 (IC95% 0,24 a 5,29)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

7. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Resumo das características da análise de custo-efetividade

O Quadro 5 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 5. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de análise econômica	Custo-efetividade/utilidade	Tipo de estudo adequado, mas a evidência dos desfechos não apresentou eficácia em relação ao placebo e a magnitude do efeito utilizada no modelo deve ser considerada com cautela
Intervenção	Vedolizumabe ± terapia convencional	Adequado
População em estudo e subgrupos	Pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave com falha ao tratamento com anti-TNF	Adequado
Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida, anos de vida ajustados pela qualidade	Adequado
Horizonte temporal	Horizonte equivalente ao tempo de vida do paciente	Adequado
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos	Adequado
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS)	Adequado
Medidas da efetividade	Anos de vida	Adequado
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Sim, QALY (do inglês quality-adjusted life year)	Adequado
Estimativa de recursos despendidos e de custos	RCEI R\$ 362.776,00 por QALY (R\$ 130.612,00 a R\$ 918.260,00) IO incremental R\$ 182.982.482,00 (R\$ 152,5 a 213,3 milhões)	Devido aos pressupostos do modelo, o resultado da RCEI e do impacto orçamentário incremental pode estar subestimado.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Não se aplica	Não se aplica
Método de modelagem	Markov	Adequado
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Determinística e probabilística	Adequado

O objetivo desta avaliação econômica foi avaliar a custo-efetividade de vedolizumabe em relação ao tratamento convencional no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram falha primária ao tratamento com anti-TNF.

Com o intuito de adotar uma postura conservadora, o demandante optou por apresentar os resultados da população falhada a anti-TNF, já que essa é a maior parcela da população alvo da proposta de incorporação. Além disso, sabe-se que pacientes já expostos a anti-TNF apresentam uma resposta ao tratamento biológico seguinte menos pronunciada que pacientes naïve de anti-TNF. No entanto, após análise das evidências, em que esta população específica de pacientes que não apresentaram resposta em primeira linha aos anti-TNF, esta análise se torna, parcialmente desnecessária, pois entre os estados de transição do modelo estão os desfechos de remissão clínica que não apresentaram superioridade na eficácia para o subgrupo alvo deste dossiê.

7.2 Características do modelo

7.2.1 Desfechos de efetividade

O demandante considerou como desfechos de efetividade: anos de vida por estado da doença (resposta, remissão, doença de Crohn ativa e cirurgia), anos de vida total, anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês quality-adjusted life year, QALY) por estado da doença (resposta, remissão, doença de Crohn ativa e cirurgia) e QALY total.

7.2.2 Desfechos econômicos

O demandante considerou como desfechos os custos médicos diretos: custo de manejo da doença, custos de manejo de eventos adversos e custo total de tratamento e estão dentro das diretrizes metodológicas preconizadas pelo Ministério da Saúde

7.2.3 Metodologia do modelo econômico

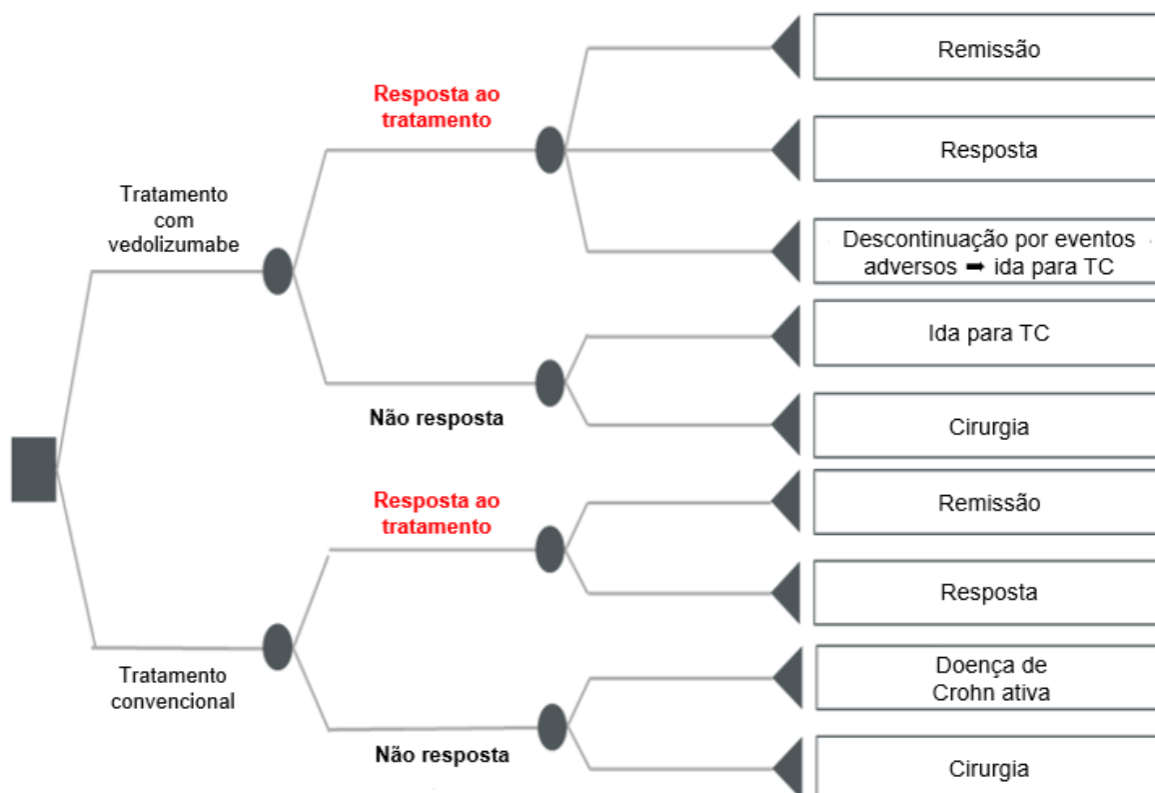
Este é um modelo de custo-efetividade desenvolvido pelo demandante no Microsoft Excel® para estimar resultados clínicos e econômicos ao longo da vida do paciente associados ao uso de vedolizumabe para doença de Crohn ativa moderada a grave. Este modelo foi adaptado a partir do modelo de custo-efetividade de vedolizumabe submetido ao NICE (48).

No modelo, o tratamento da DC inclui uma fase de indução de 6 semanas seguido pela fase de manutenção com ciclos de 8 semanas. O modelo utiliza uma estrutura de árvore de decisão para modelar a fase de indução do tratamento e uma abordagem de coorte de Markov para modelar a fase de manutenção do tratamento, incluindo pacientes submetidos a cirurgia.

Durante a fase de indução, os pacientes iniciam o tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional ou somente com tratamento convencional. Considera-se que o paciente respondeu ao tratamento ao obter uma queda de 100 pontos ou mais no escore do CDAI e que o paciente atingiu remissão ao alcançar uma pontuação de 150 ou menos no CDAI. Pacientes que iniciaram a terapia convencional podem responder ao tratamento e mover para um estado de resposta ou remissão na fase de manutenção, dependendo do seu escore CDAI. Já aqueles que não obtiveram resposta ao tratamento convencional irão para um estado de doença ativa, assumindo que estes pacientes continuarão a utilizar a terapia convencional a longo prazo ou serão submetidos a cirurgia. Em relação aos pacientes que iniciaram tratamento com vedolizumabe, os pacientes podem responder ao tratamento e mover para um estado de resposta ou remissão, dependendo da sua pontuação CDAI, ou terão que descontinuar o tratamento devido a eventos adversos relacionados ao tratamento e passarão a utilizar terapia convencional. Já aqueles que não obtiveram resposta ao tratamento com vedolizumabe irão para terapia convencional ou serão submetidos a cirurgia. A Figura 9 mostra a árvore de decisão utilizada na fase de indução.

Neste modelo apresentado, o nó de decisão utiliza o pressuposto de que haverá algum benefício com a nova tecnologia em análise.

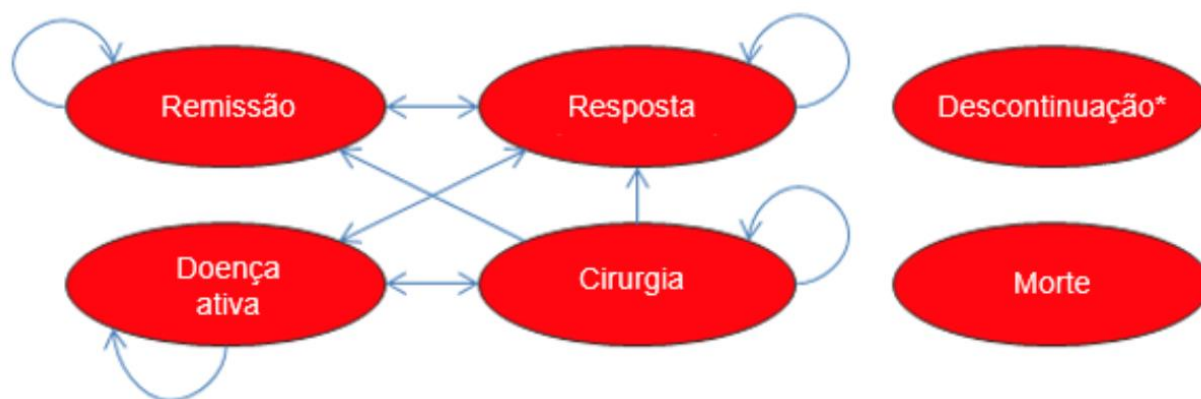
Figura 9. Árvore de decisão utilizada na fase de indução



TC: tratamento convencional. Os pontos finais na árvore de decisão indicam onde um paciente começa na secção de manutenção do modelo. O estado de “doença de Crohn ativa” corresponde à doença de Crohn ativa moderada a grave.

Posteriormente, o demandante descreveu a modelagem da fase de manutenção, e foi utilizado um modelo de Markov, com ciclos de 8 semanas, adaptado de uma análise econômica publicada anteriormente (48). Neste modelo de Markov, os pacientes poderiam transitar entre os estados de saúde (remissão, resposta, doença de Crohn ativa e cirurgia) e a probabilidade de transição para cada estado de saúde depende do estado de saúde atual e do tratamento utilizado pelo paciente. Os estados de saúde do paciente são definidos de acordo com sua pontuação CDAI: remissão (CDAI ≤ 150), resposta (CDAI maior que 150 e ≤ 220), doença de Crohn ativa (CDAI maior que 220 e ≤ 600) e cirurgia. Além dos estados de saúde relacionados ao estágio da doença, pacientes também podem morrer ou descontinuar o tratamento. Os pacientes podem transitar para o estado de morte partindo de qualquer estado de saúde e a qualquer momento, Figura 10.

Figura 10. Estrutura do modelo na fase de manutenção



*Descontinuação é aplicável somente para pacientes que responderam ao tratamento com vedolizumabe, uma vez que não respondedores trocam para terapia convencional e continuam recebendo-a. A descontinuação pode acontecer por perda de resposta ou por eventos adversos.

O estado de saúde inicial do paciente no modelo de Markov na fase de manutenção será aquele alcançado pelo paciente no final da fase de indução e, dessa forma, pacientes que obtiveram remissão ou resposta ao tratamento durante a fase de indução iniciam o modelo Markov de longo prazo no estado de saúde "Remissão" e "Resposta", respectivamente. Considera-se que pacientes com doença ativa, após um ciclo de 8 semanas em tratamento, podem: ir para um estágio leve da doença (estado de resposta), interromper o tratamento por falta de resposta e trocar para terapia convencional, serem submetidos a cirurgia ou descontinuar o tratamento. Presume-se que os pacientes que responderam ou estão em remissão, mas que descontinuaram o tratamento por perda de resposta ou eventos adversos, trocam para a terapia convencional na fase de manutenção.

No entanto, a referência do modelo que foi apresentado nesta adaptação, se refere a um estudo de custo-efetividade de biológicos para o tratamento de DC(48), e utiliza-se um pressuposto de que o vedolizumabe levará ao benefício de remissão, mas a eficácia verificada pelas evidências não é conclusiva, já que o risco relativo para a população de pacientes que falharam ao uso de anti-TNFs não foi estatisticamente significativo, na metanálise de Mocko e cols.(39)

que mostraram que no período de indução de 6 semanas, não houve diferença entre os grupos na remissão clínica, ponto crítico da proposta de incorporação, deste dossiê. Além disso, não fica claro o porquê foi usado ciclo com tempo de 8 semanas, visto que o modelo e os dados dos ensaios clínicos referenciados apresentam ciclo anual. Assim sendo, ciclos anuais deveriam ser utilizados e poderiam ficar mais ajustado, na geração dos resultados da análise de custo-efetividade.

Também foram assumidas algumas premissas na construção do modelo: em cada ciclo os pacientes transitam entre os estados de saúde e não ocorre mais do que uma transição por ciclo; pacientes que iniciam a terapia convencional ou que foram submetidos a cirurgia em qualquer ponto não podem trocar para terapia com vedolizumabe; os pacientes que obtiverem remissão ou resposta (estado de saúde de "Remissão" e "Resposta", respectivamente) continuarão em tratamento enquanto permanecerem nestes estados de saúde; aqueles que recebem terapia convencional não descontinuem o tratamento devido a eventos adversos relacionados ao tratamento ou por outras razões e aqueles que descontinuem tratamento com vedolizumabe passam a receber terapia convencional até o fim do horizonte temporal.

Entre as premissas assumidas, pelo demandante, assumir que todos os pacientes em terapia convencional e os que não respondem a terapia com vedolizumabe retornam e continuam em terapia convencional, parece não se aproximar do mundo real, pois esta coorte de pacientes são indivíduos que não responderam a terapia convencional, não responderam aos anti-TNF e não responderam ao uso de vedolizumabe, desta forma, qual seria a probabilidade de benefício ou resposta ao se manter em terapia convencional. Desta forma, usar esta premissa parece superestimar os custos da terapia convencional.

Além disso, permitir que os pacientes realizem a transição para um estado de saúde diferente apenas no início de um ciclo de 8 semanas ou no final de um ciclo de 8 semanas pode resultar em uma subestimativa ou superestimativa dos custos e desfechos em saúde. Por isso, o demandante ajustou e foram consideradas correções de meio-ciclo, que pressupõe que as transições de estado de saúde ocorram na metade do ciclo 8 semanas.

7.2.4 Características dos pacientes

Como características basais dos pacientes, utilizou-se uma média da idade de 36 anos e uma proporção de homens de 43%, com base no estudo de Sands et al. 2017 (43). A idade média e o sexo dos pacientes são utilizados para estimar o risco de mortalidade geral.

7.2.5 Dados de eficácia

Em relação aos dados de eficácia do tratamento com vedolizumabe $\pm$ terapia convencional e com terapia convencional, foram utilizados dados do estudo de Sands et al. 2017 (43), para determinar os dados de resposta e remissão nas fases de indução e de manutenção. O quadro 6 mostra as probabilidades, utilizadas no modelo, de resposta

clínica e remissão clínica nas fases de indução e de manutenção. O intervalo de confiança de 95% foi calculado de forma a levar em consideração o desfecho dicotômico das variáveis.

Tabela 4. Probabilidades de resposta e remissão

	População exposta aos anti-TNFs †
Fase de indução (IC de 95%)	
Probabilidade de resposta – Vedolizumabe ± terapia convencional	33,60% (25,22% a 41,98%)
Probabilidade de resposta – Terapia convencional	21,80% (14,08% a 29,52%)
Probabilidade de remissão - Vedolizumabe ± terapia convencional	16,40% (9,83% a 22,97%)
Probabilidade de remissão – Terapia convencional	8,20% (3,07% a 13,33%)
Fase de manutenção (IC de 95%)	
Probabilidade de resposta - Vedolizumabe ± terapia convencional	35,30% (23,94% a 46,66%)
Probabilidade de resposta – Terapia convencional	20,00% (6,75% a 33,25%)
Probabilidade de remissão - Vedolizumabe ± terapia convencional	29,40% (18,57% a 40,23%)
Probabilidade de remissão – Terapia convencional	8,60% (0,00% a 17,89%)*

† Para determinar a probabilidades de resposta e remissão da população exposta aos anti-TNFs, foram utilizados os dados de eficácia daqueles pacientes que tiveram resposta inadequada aos anti-TNFs, disponíveis no material suplementar do artigo (43).

*O limite inferior da probabilidade de remissão da terapia convencional da população exposta foi menor do que zero e, por isso, o valor foi corrigido para 0%. IC, intervalo de confiança.

Em relação aos dados de eficácia utilizados pelo demandante no modelo, não está claro, porque o demandante escolheu o estudo Sands e cols. 2017(43), estudo que mistura os dados das amostras em fase post-hoc open-label, quando há dados de uma metanálise de ensaio clínico randomizado de alta qualidade, que foi identificado e citado no capítulo de evidências, inclusive com dados desta fase de indução. E então, utilizando estes dados enviesados, o demandante calculou o odds ratio e seu respectivo intervalo de confiança de 95% com base nas probabilidades de resposta e remissão das fases de indução e manutenção para vedolizumabe (49). No entanto, as taxas de respostas gerados pela metanálise são bem menores que as utilizadas no modelo. A Tabela 5 mostra o odds ratio de resposta e remissão nas fases de indução e manutenção. Também foi calculado o risco relativo e seu respectivo intervalo de confiança de 95% com base nas probabilidades de resposta e remissão das fases de indução e manutenção para vedolizumabe (50). A Tabela 6 mostra o

risco relativo de resposta e remissão. Estes dados utilizados, extraídos do estudo de Sands e cols., 2017, superestimam o benefício do vedolizumabe quando comparados aos dados utilizados na metanálise de Mocko e cols. 2016.

Tabela 5. Odds ratio de resposta e remissão

	População exposta aos anti-TNFs
Fase de indução (IC de 95%)	
OR de resposta - Vedolizumabe ± terapia convencional	1,81 (1,01 a 3,27)
OR de resposta – Terapia convencional	1,00
OR de remissão - Vedolizumabe ± terapia convencional	2,20 (0,96 a 5,06)
OR de remissão – Terapia convencional	1,00
Fase de manutenção (IC de 95%)	
OR de resposta - Vedolizumabe ± terapia convencional	2,18 (0,83 a 5,73)
OR de resposta – Terapia convencional	1,00
OR de remissão - Vedolizumabe ± terapia convencional	4,44 (1,22 a 16,20)
OR de remissão – Terapia convencional	1,00

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança

Tabela 6. Risk ratio de resposta e remissão

	População exposta aos anti-TNFs
Fase de indução (IC de 95%)	
RR de resposta - Vedolizumabe ± terapia convencional	1,54 (1,00 a 2,37)
RR de resposta – Terapia convencional	1,00
RR de remissão - Vedolizumabe ± terapia convencional	2,00 (0,95 a 4,21)
RR de remissão – Terapia convencional	1,00
Fase de manutenção (IC de 95%)	
RR de resposta - Vedolizumabe ± terapia convencional	1,76 (0,84 a 3,69)
RR de resposta – Terapia convencional	1,00
RR de remissão - Vedolizumabe ± terapia convencional	3,43 (1,09 a 10,76)
RR de remissão – Terapia convencional	1,00

RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança

Dado importante e que foi considerado, são os pacientes em uso de vedolizumabe que necessitarão de escalonamento de dose, com uma taxa equivalente a 23% (51). Assumiu-se que os pacientes permaneceriam em regimes escalonados até obterem resposta ou remissão. A recuperação de resposta também foi considerada no modelo, de modo que uma parte dos pacientes conseguem uma recuperação de resposta depois de terem utilizado um regime de manutenção com escalonamento de dose. A taxa de recuperação de resposta de vedolizumabe foi de 47% (42).

7.2.6 Eventos adversos

Considerou-se que os pacientes podem experimentar eventos adversos a qualquer momento do tratamento, tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção. Foram incluídos somente eventos adversos que ocorreram em $\geq 10\%$ dos pacientes (43). As taxas dos eventos adversos foram convertidas para probabilidades em 6 semanas para a fase de indução e em 8 semanas para a fase de manutenção. A Tabela 7 mostra as probabilidades de cada evento adverso nas fases de indução e manutenção (43).

Tabela 7. Probabilidades de eventos adversos para a população exposta

Evento adverso	Fase de indução		Fase de manutenção	
	Vedolizumabe ± terapia convencional	Terapia convencional	Vedolizumabe ± terapia convencional	Terapia convencional
Exacerbação da doença de Crohn	0,49%	0,94%	3,93%	7,53%
Artralgia	0,31%	0,26%	2,46%	2,11%
Nasofaringite	0,29%	0,08%	2,29%	0,62%
Náusea	0,29%	0,22%	2,29%	1,77%
Pirexia	0,26%	0,22%	2,11%	1,77%
Dor de cabeça	0,26%	0,26%	2,11%	2,11%
Infecção séria	0,10%	0,06%	0,78%	0,47%

Além disso, foram utilizados dados do estudo Sands et al. 2017 (43) para determinar a taxa de descontinuação por eventos adversos do tratamento com vedolizumabe. A taxa de descontinuação na fase de indução foi calculada a partir da conversão da taxa de descontinuação da fase de manutenção, de modo que a probabilidade foi ajustada para levar em consideração as 6 semanas de tratamento de indução. Foi considerado que não há descontinuação de tratamento para pacientes em uso de terapia convencional. A Tabela 8 mostra a taxa de descontinuação de vedolizumabe nas fases de indução e manutenção para a população exposta e mista.

Tabela 8. Taxa de descontinuação de vedolizumabe

	Fase de indução	Fase de manutenção
População exposta aos anti-TNFs	8,37%	11,00%
População mista (pacientes <i>naïve</i> e expostos aos anti-TNFs)	8,33%	10,95%

7.2.7 Utilidade

A Tabela 9 mostra as utilidades adotadas para cada estado de saúde estimadas a partir de dados dos estudos clínicos GEMINI II e III (45,46). Todos os pacientes entraram no modelo com uma utilidade de base equivalente ao do estado de saúde “Doença de Crohn ativa”. Assumiu-se que as utilidades do estado de saúde eram independentes de tempo e estas foram aplicadas aos pacientes em cada ciclo e em cada estado de saúde ao longo do horizonte temporal do modelo.

Neste ponto, novamente o ciclo de 8 semanas impacta de forma significativa, aumentando o nível de utilidade. A utilidade ajustada ou comparada a cada ciclo de 8 semanas enviesará de forma significativa, pois assumir uma mudança de utilidade a cada ciclo de 8 semanas significa que a cada 8 semanas o estado de qualidade de vida dos indivíduos está modificando. Este pressuposto, não parece simular o mundo real, dado as evidências de eficácia apresentados.

Tabela 9. Utilidade por estado de saúde

Estado de saúde	Utilidade
Remissão	0,82
Resposta	0,73
Doença de Crohn ativa	0,57
Cirurgia	0,57

Também foram utilizados dados de desutilidade de acordo com os eventos adversos, Tabela 10. Para incorporar estes dados no modelo, foram multiplicados os dados de desutilidade pela probabilidade de cada evento adverso por ciclo e, depois, este resultado foi multiplicado pela utilidade do estado de saúde para estimar o valor da utilidade em cada ciclo. Assumiu-se que os dados de desutilidade dos eventos adversos possuem uma duração de 6 semanas (duração do período de indução).

Tabela 10. Desutilidades dos eventos adversos

Evento adverso	Desutilidade	Referência
Exacerbação de doença da Crohn	-0,350	Tappenden et al. 2016 (67)
Artralgia	-0,070	Doyle et al. 2008 (68)
Nasofaringite	-0,200	Beusterien et al. 2009 (69)
Náusea	-0,048	Nafees et al. 2008 (70)
Pirexia	-0,110	Beusterien et al. 2009 (69)
Dor de cabeça	-0,070	Doyle et al. 2008 (68)
Infecção séria	-0,520	Brown et al. 2001 (71)

7.2.8 Cirurgia

Os pacientes em fase de indução e em fase de manutenção podem receber cirurgia para tratar a doença de Crohn. Foi considerado que uma parte dos pacientes que não atingissem resposta ou remissão na terapia convencional fossem submetidos a cirurgia no final da fase de indução. Do mesmo modo, durante cada ciclo da fase de manutenção, foi considerado que uma parte dos pacientes com doença ativa realizariam cirurgia. Assumiu-se que a taxa de realização de cirurgia é independente do tempo e do tratamento utilizado, tanto na fase de indução quanto na de manutenção(48). Para determinar a taxa de realização de cirurgia entre os não respondentes na fase de indução, a taxa anual de cirurgia do estado de doença ativa foi convertida para 6 semanas (duração da fase de indução), chegando a uma taxa de 0,41%.

7.2.9 Mortalidade

Foram utilizados dados de mortalidade por sexo e por idade extraídos do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) (52). Estas probabilidades anuais foram aplicadas em cada ciclo na fase de manutenção e, na fase de indução, foram convertidas para 6 semanas e aplicadas na coorte de pacientes. O modelo não inclui explicitamente as mortes por doença de Crohn. O modelo também não considerou mortes associadas à cirurgia ou complicações cirúrgicas.

7.3 Dados de custo

7.3.1 Custo do tratamento

O custo de aquisição dos medicamentos foram definidos com base nos preços unitários destes medicamentos recuperados no Painel de Preços do Ministério da Economia (53). A terapia convencional é composta pelos medicamentos recomendados pelo PCDT para o tratamento de doença de Crohn ativa moderada a grave: metilprednisolona, azatioprina, metotrexato e prednisona (54). A Tabela 11 mostra os custos unitários de vedolizumabe e daqueles medicamentos utilizados no tratamento convencional.

Tabela 11. Custo de aquisição dos medicamentos

Medicamentos	Apresentação	Preço unitário (
Vedolizumabe	Pó liofilizado para solução injetável em frasco de uso único contendo 300 mg de vedolizumabe.	R\$ 3.218,00
Metilprednisolona	Solução injetável 500 mg (por ampola)	R\$ 13,00
Azatioprina	Comprimido de 50 mg	R\$ 0,50
Metotrexato	25 mg/ml injetável (por ampola de 2 ml)	R\$ 16,10
Prednisona	Comprimido de 5 mg	R\$ 0,06

Para determinar o custo de tratamento com a terapia convencional, foi estimada a proporção de uso entre medicamentos corticosteroides e imunossupressores, que são as classes de medicamentos utilizadas na terapia convencional para doença de Crohn ativa moderada a grave. Foi definida a distribuição de uso de prednisona e metilprednisolona, dentro da classe de corticosteroides, e de azatioprina e metotrexato, dentro da classe de imunossupressores, com base no estudo de mundo de real de Zaltman et al. 2021 (55) e com base em uma análise da base de medicamentos do DataSUS (utilizando os CIDs de doença Crohn: K50, K50.0, K50.1, K50.8, K50.9) referente ao ano de 2020 (56), respectivamente. A Tabela 12 mostra a distribuição de uso dos medicamentos dentro de cada classe de medicamento.

Tabela 12. Distribuição de uso por medicamento em cada classe de medicamento

Classe de medicamentos	Medicamento	Distribuição de uso
Imunossupressores	Azatioprina	98,29%
	Metotrexato	1,71%
Corticosteroides	Prednisona	96,67%
	Metilprednisolona	3,33%

O estudo de Sands et al. 2017 mostrou que, na terapia convencional, os pacientes podem utilizar somente corticosteroides, imunossupressores ou ambos (43). Dessa forma, foi estimada a porcentagem de utilização entre os corticosteroides, imunossupressores ou uso concomitante de ambos, Tabela 13 (43).

Tabela 13. Porcentagem de utilização entre as classes de medicamentos na terapia convencional

Classe de medicamentos	Porcentagem de uso
Corticosteroides	49,57%
Imunossupressores	24,79%
Corticosteroides e Imunossupressores	25,64%

O cálculo do custo anual de tratamento de cada medicamento compoendo a terapia convencional foi calculado a partir da posologia recomendada pelo PCDT (54). O custo de administração intravenosa e intramuscular foi considerado equivalente a R\$ 0,63, de acordo com o procedimento de administração de medicamentos na atenção especializada (código 0301100012) presente no SIGTAP (38). Como a dose de alguns medicamentos depende do peso dos pacientes, foi feita a média ponderada por idade e sexo do peso da população brasileira acima de 18 anos com base em dados do IBGE, chegando a 67,5 kg (57). A Tabela 14 mostra o custo anual de tratamento de cada medicamento utilizado na terapia convencional.

Tabela 14. Custo anual de tratamento por medicamento na terapia convencional

Medicamentos	Posologia	Custo anual de aquisição	Custo anual de administração	Custo anual de tratamento
Metilprednisolona	1 mg/kg/dia, intravenoso a cada 6h	R\$7,02	R\$10,08	R\$17,10
Azatioprina	2,0 a 2,5 mg/kg/dia via oral	R\$554,72	R\$0,00	R\$554,72
Metotrexato	25 mg/semana, intramuscular	R\$837,20	R\$32,76	R\$869,96
Prednisona	1 mg/kg/dia, via oral	R\$300,78	R\$0,00	R\$300,78

Com base nestas informações, o cálculo do custo total anual de tratamento com terapia convencional foi feito a partir da multiplicação do custo anual de cada medicamento pela sua respectiva distribuição dentro de cada classe (obtendo o custo anual de tratamento por classe) e, depois, ponderado pela participação de cada classe no tratamento convencional (obtendo o custo total ponderado de cada classe), chegando a um custo total anual de tratamento convencional equivalente a R\$501,56.

Já em relação ao custo de tratamento vedolizumabe ± terapia convencional, o cálculo do custo anual de tratamento de vedolizumabe foi realizado a partir da posologia recomendada em bula (36), considerando que 23% dos pacientes em uso de vedolizumabe realizam escalonamento de dose (51) e um custo de administração intravenosa equivalente ao procedimento de administração de medicamentos na atenção especializada (código 0301100012) presente no SIGTAP (58). Dessa forma, o custo anual de tratamento com vedolizumabe no regime padrão é de R\$25.749,04, considerando as fases de indução e manutenção, e de R\$22.526,00 considerando somente a fase de manutenção. No tratamento com vedolizumabe considerando o escalonamento de dose, foi considerada uma dose adicional de vedolizumabe na semana 10 e uma dose de manutenção a cada 4 semanas (36), chegando a um custo anual de tratamento de R\$45.060,82, considerando as fases de indução e manutenção, e de R\$41.834,00 considerando somente a fase de manutenção.

Como apresentado anteriormente, o paciente que utiliza vedolizumabe pode usar de forma concomitante um corticosteroide e/ou imunossupressor da terapia convencional e, por isso, considerou-se que uma parte dos pacientes em uso de vedolizumabe utilizarão, também, os medicamentos presentes na terapia convencional. Para estimar a distribuição de uso entre as classes de medicamentos utilizadas no tratamento com vedolizumabe $\pm$ terapia convencional, foram utilizados os dados do estudo Sands et al. 2017 para estimar a porcentagem de utilização entre os corticosteroides, imunossupressores, uso concomitante de ambos ou somente vedolizumabe (43).

Desse modo, foi feita a soma do custo anual de tratamento por classe, com o custo anual de tratamento com vedolizumabe para, assim, obter o custo anual de tratamento com vedolizumabe $\pm$ terapia convencional. Estes valores foram ponderados pela participação de cada classe no tratamento com vedolizumabe $\pm$ terapia convencional. O custo total de tratamento de indução com vedolizumabe $\pm$ terapia convencional foi equivalente a R\$ 9.694,82. O custo total anual de tratamento de manutenção com vedolizumabe $\pm$ terapia convencional foi equivalente a R\$22.863,39, no regime padrão, e R\$ 42.171,39 no regime com escalonamento de dose.

7.3.2 Custo por estado de saúde

Foram estimados dados de uso de recursos anuais para os estados de saúde de remissão, resposta, doença de Crohn ativa e cirurgia com base no estudo de Wu et al. 2018 (59). A Tabela 15 mostra o uso de recursos de cada estado de saúde e seu respectivo custo unitário. Dessa forma, a Tabela 16 mostra o custo anual de uso de recursos por estado de saúde.

Tabela 15. Uso de recursos por estado de saúde (59,60)

Recursos	Remissão	Resposta	Doença de Crohn ativa	Cirurgia	Custo unitário	Referência
Consulta médica	2,00	4,50	6,50	1,50	R\$ 10,00	SIGTAP (código 0301010072) (76)
Colonoscopia	0,20	0,50	2,00	1,25	R\$ 112,66	SIGTAP (código 0209010029) (76)
Exames de sangue (hemograma, exame qualitativo de urina e dosagem de creatinina sérica)	3,25	3,90	6,50	1,50	R\$ 9,66	SIGTAP (códigos 0202020380, 0202050017 e 0202010317) (76)
Hospitalização (sem considerar procedimentos cirúrgicos)	0,30	0,30	0,30	0,00	R\$ 946,07	DataSUS (RD). Custo médio por hospitalização em 2020 (CID's utilizados: K50, K500, K501, K508, K509) (75)
Colonoscopia de emergência	0,00	0,25	0,75	0,50	R\$ 112,66	SIGTAP (código 0209010029) (76)
Cirurgia (colectomia total)	0,00	0,00	0,00	1,00	R\$ 1.147,33	SIGTAP (código 0407020071) (76)
Complicações da cirurgia*	0,00	0,00	0,00	0,4	R\$ 170,12	SIGTAP (código 0308040015) (76)

*40% dos pacientes que realizam colectomia tem complicações decorrentes da cirurgia (61).

Tabela 16. Custo anual de uso de recursos por estado de saúde

Estado de saúde	Custo anual de uso de recursos
Remissão	R\$ 357,75
Resposta	R\$ 450,99
Doença de Crohn ativa	R\$ 721,43
Cirurgia	R\$ 1.442,02

7.3.3 Custo por evento adverso

Foram utilizados dados do SIGTAP e DataSUS para custear o manejo dos eventos adversos. Considerou-se que os eventos adversos de exacerbação de doença de Crohn e infecção sérias são tratados de forma intra-hospitalar. A Tabela 17 mostra o custo de cada evento adverso.

Tabela 17. Custo por evento adverso

Evento adverso	Custo por evento	Referência
Exacerbação de doença de Crohn	R\$ 946,07	DataSUS (RD). Custo médio por hospitalização em 2020 (CID's utilizados: K50, K50.0, K50.1, K50.8, K50.9) (75)
Artralgia	R\$ 10,00	SIGTAP (código 0301010072) (76)
Nasofaringite	R\$ 10,00	
Náusea	R\$ 10,00	
Pirexia	R\$ 10,00	
Dor de cabeça	R\$ 10,00	
Infecção séria	R\$ 427,19	SIGTAP e DataSUS (RD)* (75,76)

*Foi considerado que o custo de uma infecção séria equivale ao custo médio por hospitalização decorrente de infecção pulmonar (0303140135), infecção gastrointestinal (0303070110), infecção da pele (0303080094), infecção do trato urinário (0303150050), infecção de ouvido, nariz e garganta (0303140151) e infecções musculoesqueléticas (base RD, CID's M86, M860, M861, M862, M863, M864, M865, M866, M868, M869; M60, M600, M601, M602, M608, M609)

7.4 Resultados

Utilizando uma coorte de 1.000 pacientes, o tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional proporcionou no total 17,31 anos de vida por paciente, sendo que o paciente permaneceu por mais tempo no estado de resposta e de remissão do que pacientes que utilizaram somente terapia convencional: 0,23 versus 0,13 e 0,34 versus 0,29, respectivamente. Em relação ao ano de vida ajustado pela qualidade (do inglês quality-adjusted life year, QALY), o tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional resultou em 9,913 QALYs por paciente, enquanto a terapia convencional resultou em 9,884. A Tabela 18 mostra os resultados destes parâmetros clínicos. Em relação aos resultados de custo, o custo total de tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional foi de R\$ 34.090 por paciente versus R\$

23.422 para a terapia convencional, Tabela 19. Dessa forma, o uso de vedolizumabe ± terapia convencional resultou em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 362.776 versus terapia convencional.

Tabela 18. Resultados dos parâmetros clínicos

	Vedolizumabe ± terapia convencional	Terapia convencional
Anos de vida (descontado por paciente)		
Anos em tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional	0,46	0,00
Anos em resposta	0,23	0,13
Anos em remissão	0,34	0,29
Anos em doença de Crohn ativa	16,64	16,80
Anos gastos com cirurgia	0,10	0,10
Anos de vida total	17,31	17,31
QALY (descontado por paciente)		
QALY no tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional	0,290	0,000
QALY em resposta	0,169	0,093
QALY em remissão	0,279	0,235
QALY em doença de Crohn ativa	9,486	9,575
QALY em cirurgia	0,054	0,055
Desutilidades	-0,075	-0,074
QALY total	9,913	9,884

Tabela 19. Resultados de custo

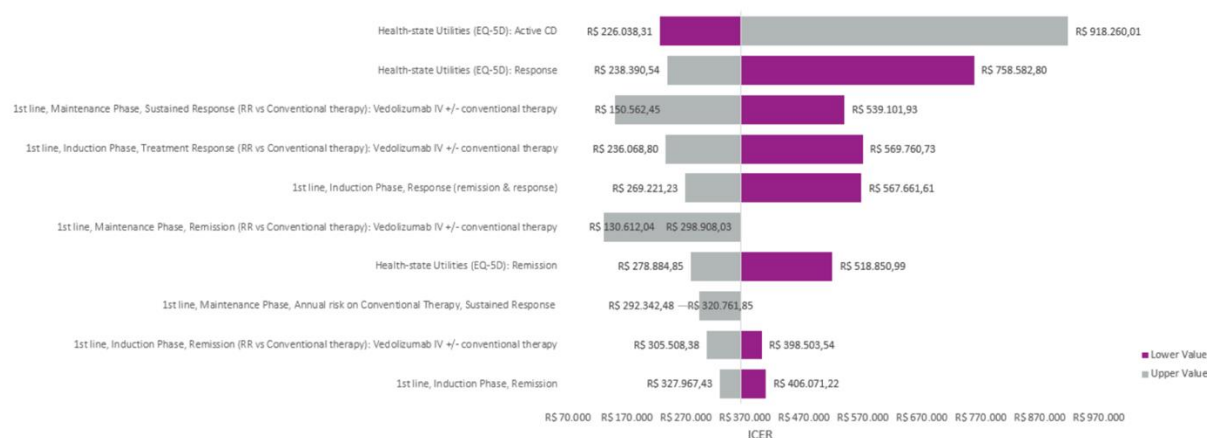
	Vedolizumabe ± terapia convencional	Terapia convencional
Custos (descontados por paciente)		
Custo da terapia biológica	R\$ 10.770	-
Custos de manejo da doença	R\$ 21.984	R\$ 22.094

Custos de eventos adversos	R\$ 1.336	R\$ 1.328
Custo total	R\$ 34.090	R\$ 23.422
Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)		
Custo por QALY ganho (<i>versus</i> tratamento convencional)	R\$ 362.776	-

7.4.1 Análise de sensibilidade determinística e probabilística

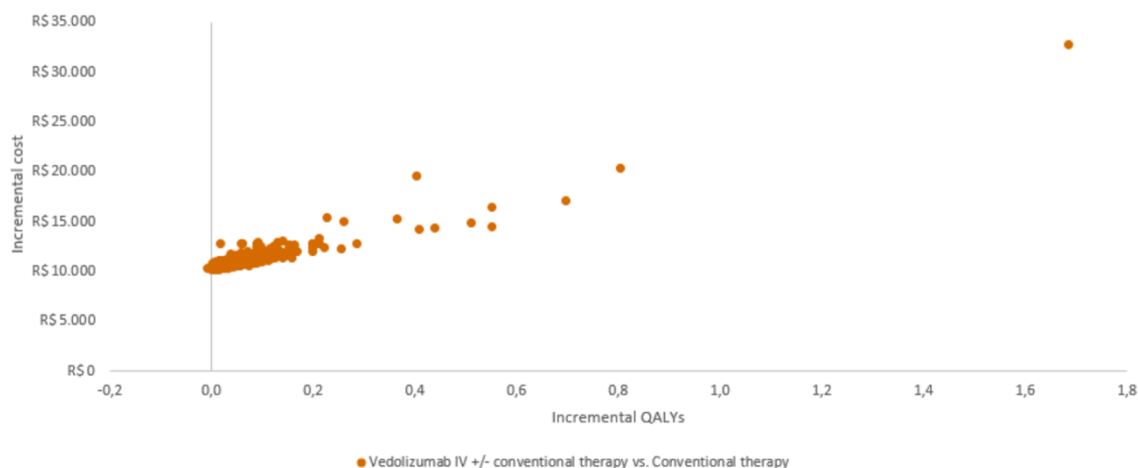
Uma análise de sensibilidade determinística foi desenvolvida para avaliar o impacto de cada parâmetro no resultado do modelo no caso base. Os parâmetros foram variados de acordo com limites derivados de estatísticas descritivas, quando disponíveis (por exemplo, intervalos de confiança de 95%) e, quando não disponíveis, os parâmetros foram variados dentro de um intervalo de $\pm 20\%$ do valor de caso base. A Figura 11 mostra os resultados da análise de sensibilidade determinística. O parâmetro de maior impacto nos resultados foi a utilidade do estado de doença de Crohn ativa.

Figura 11. Diagrama tornado – Resultado da análise de sensibilidade determinística



Na análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 1.000 simulações de vedolizumabe $\pm$ terapia convencional versus terapia convencional. Em cada simulação, os valores usados para cada parâmetro de entrada foram variados aleatoriamente pela sua distribuição associada. Os resultados dessas simulações são apresentados na Figura 12.

Figura 12. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Plano de custo-efetividade



8. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Objetivo é estimar o impacto orçamentário da incorporação de vedolizumabe para tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram falha primária ao tratamento com anti-TNF ou que falharam ao tratamento com terapia convencional e são contraindicados ao tratamento com anti-TNF no SUS.

O horizonte temporal para a análise do impacto orçamentário foi de 5 anos e não foram aplicadas as taxas de desconto, conforme recomendações do Ministério da Saúde (62)

População elegível

A população elegível ao tratamento com vedolizumabe foi estimada com base numa abordagem mista, por meio de demanda aferida no SUS e dados epidemiológicos. Primeiramente, adotou-se o número base de pacientes adultos com doença de Crohn em tratamento com terapia convencional no SUS, obtido da base de medicamentos do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do DataSUS, filtrando os CID-10s associados à DC (K50, K50.0, K50.1, K50.8, K50.9) (56). Foram identificados 25.084 pacientes distintos em uso de azatioprina, metotrexato e metilprednisolona em 2020. No entanto, como alguns pacientes com doença de Crohn fazem uso de corticosteroides orais e estes não podem ser identificados pela base do SIA/DataSUS, dado que fazem parte do componente básico da assistência farmacêutica (63), foi necessário incluir uma estimativa do número de pacientes em uso destas terapias. Segundo reportado por Zaltman e cols., cerca de 11% dos pacientes com doença de Crohn utilizam prednisona (55). Considerando este valor, estimou-se um total de 28.184 pacientes em uso de terapia convencional.

A partir disso, cerca de 39,0% dos pacientes com doença de Crohn apresentam-se na forma moderada a grave, de acordo com estimativa de Zaltman et al. (55), calculado a partir da razão entre 46 pacientes com IHB ≥ 8 ou CDAI ≥ 220 por 118 pacientes com doença de Crohn ativa no estudo. Destes, aproximadamente 55,0% dos pacientes não atingem remissão após o uso de terapia convencional e precisam de medicamentos biológicos (64). Assim, estima-se que existam

no Brasil cerca de 6.043 pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave que necessitam iniciar terapia com medicamentos biológicos. Dentre estes, é necessário estimar o número de pacientes com contraindicação ao uso de biológicos e aqueles que irão apresentar falha primária após início de tratamento com anti-TNF.

De acordo com Gerriets e cols., o uso de anti-TNFs é contraindicado aos pacientes com insuficiência cardíaca classe II ou IV da New York Heart Association (NYHA) (65). Conforme adotado no relatório de recomendação de sacubitril/valsartana pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a prevalência de insuficiência cardíaca é de 1,2%. Portanto, estima-se que 73 pacientes são contraindicados ao uso de anti-TNFs, restando 5.970 pacientes que farão uso de desta classe de biológicos. Destes, aproximadamente 30,0% apresentarão falha primária com anti-TNFs, com base no estudo de Bem-Horin e cols. (46), resultando em 1.791 pacientes. Sendo assim, estima-se que 1.864 pacientes estariam, em 2020, elegíveis ao tratamento com vedolizumabe segundo a presente proposta de incorporação, Figura 13.

A análise histórica dos dados do SIA mostrou uma queda no número de pacientes. Para não considerar o possível impacto da pandemia de COVID-19 no acesso aos medicamentos, optou-se por adotar a estimativa de crescimento médio anual populacional no Brasil para 2022, equivalente a 0,71%, para projetar o crescimento da população elegível nos próximos cinco anos.

Figura 13. Funil de pacientes elegíveis ao tratamento com vedolizumabe



TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*). Fonte: elaboração interna.

Taxa de difusão (market-share)

Esta análise de impacto orçamentário considerou-se dois cenários distintos. O cenário atual, em que vedolizumabe não está disponível, e o cenário projetado, em que está disponível. No cenário base, para ambas as subpopulações de pacientes elegíveis ao tratamento com vedolizumabe – (i) contraindicados aos anti-TNFs e (ii) com falha primária aos anti-TNFs – adota-se um crescimento gradual e progressivo da difusão de vedolizumabe no cenário projetado, partindo de 40% no primeiro ano e chegando até 80% no quinto ano. Também foram avaliados outros dois cenários: cenário pessimista (partindo de 30% no primeiro ano e chegando até 70% no quinto ano) e um cenário otimista (partindo de 50% no primeiro ano e chegando até 90% no quinto ano).

A Tabela 20 mostra a taxa de difusão no cenário atual e a Tabela 21, Tabela 22 e Tabela 23, exibem as taxas de difusão adotadas no cenário base, pessimista e otimista, respectivamente.

Tabela 20. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário atual

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	100%	100%	100%	100%	100%
VDZ ± TC	0%	0%	0%	0%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

VDZ, vedolizumabe; TC, terapia convencional.

Tabela 21. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário base)

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	60%	50%	40%	30%	20%
VDZ ± TC	40%	50%	60%	70%	80%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

VDZ, vedolizumabe; TC, terapia convencional.

Tabela 22. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário pessimista)

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	70%	60%	50%	40%	30%
VDZ ± TC	30%	40%	50%	60%	70%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Tabela 23. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário otimista)

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	50%	40%	30%	20%	10%
VDZ ± TC	50%	60%	70%	80%	90%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Esta análise de impacto orçamentário considera custos médicos diretos no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, como custos de aquisição e administração de medicamentos. A posologia dos medicamentos e os cálculos dos custos estão descritos em detalhes na Seção 6.17.1. Para definir o custo de tratamento de vedolizumabe, foi considerado um custo médio de tratamento, de forma a ponderar o custo de tratamento do regime padrão e do regime escalonado pela porcentagem de pacientes que realizam ajuste de dose (23%), chegando a um custo médio anual de R\$30.190,75, considerando as fases de indução e manutenção, e de R\$26.966,84, considerando somente a fase de manutenção.

O cálculo do custo total anual do tratamento convencional e a porcentagem de utilização entre as classes de medicamentos no tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional foram os mesmos que foram utilizados no modelo de custo-efetividade (descrito na Seção 6.17.1). O custo total anual do tratamento vedolizumabe ± terapia convencional foi calculado do mesmo modo feito no modelo de custo-efetividade, chegando a um custo total anual médio de R\$30.528,14, considerando as fases de indução e manutenção, **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

Tabela 24. Custo total anual médio do tratamento vedolizumabe ± terapia convencional

Classe de medicamentos	Custo anual de tratamento por classe	Custo total ponderado
Corticosteroides + vedolizumabe	R\$30.482,08	R\$10.611,88
Imunossupressores + vedolizumabe	R\$30.750,85	R\$4.943,08
Corticosteroides e Imunossupressores + vedolizumabe	R\$31.042,18	R\$5.320,73
Somente vedolizumabe	R\$30.190,75	R\$9.652,46
Custo total anual do tratamento vedolizumabe ± terapia convencional		R\$30.528,14

Resultados

Considerando a estimativa populacional e taxas de difusão, foi estimado o número de pacientes a serem tratados com cada terapia, considerando o ano 1 equivalente ao ano de 2022. A Tabela 30 mostra a projeção de pacientes para os próximos 5 anos no cenário atual. A Tabela 25, Tabela 26 e Tabela 27 exibem as projeções de pacientes por 5 anos no cenário base, pessimista e otimista, respectivamente. No cenário base, 798 pacientes são estimados a serem tratados com vedolizumabe no primeiro ano e 1.645 pacientes após cinco anos.

Tabela 25. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário base)

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	1198	1006	810	612	411
VDZ ± TC	798	1006	1216	1429	1645
Total	1996	2011	2026	2041	2056

Nota: VDZ, vedolizumabe; TC, terapia convencional.

Tabela 26. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário pessimista)

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	1398	1296	1013	816	617
VDZ ± TC	598	805	1013	1225	1439
Total	1996	2011	2026	2041	2056

Tabela 27. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário otimista)

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	998	805	608	408	205
VDZ ± TC	998	1206	1418	1633	1851
Total	1996	2011	2026	2041	2056

Os resultados de impacto orçamentário para os cenários base, pessimista e otimista são apresentados na **Tabela 28**,

Tabela 29 e

Tabela 30. Num horizonte de cinco anos, a incorporação de vedolizumabe estaria associada a um incremento de R\$ 182,9

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Atual	R\$1.001.116	R\$1.008.640	R\$1.016.163	R\$1.023.686	R\$1.031.210	R\$5.080.815
Projetado	R\$30.967.643	R\$37.220.696	R\$43.593.854	R\$50.057.092	R\$56.610.410	R\$218.449.695
Incremental	R\$29.966.527	R\$36.212.056	R\$42.577.691	R\$49.033.406	R\$55.579.200	R\$213.368.880

milhões no orçamento do SUS, no cenário base. Já nos cenários alternativos, vedolizumabe resultou em um impacto orçamentário de R\$ 152,5 milhões no cenário pessimista e de R\$ 213,3 milhões no cenário otimista.

Tabela 28. Resultado de impacto orçamentário no cenário base

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Atual	R\$1.001.116	R\$1.008.640	R\$1.016.163	R\$1.023.686	R\$1.031.210	R\$5.080.815
Projetado	R\$24.962.327	R\$31.215.881	R\$37.528.485	R\$43.931.670	R\$50.424.935	R\$188.063.297
Incremental	R\$23.961.211	R\$30.207.241	R\$36.512.322	R\$42.907.983	R\$49.393.725	R\$182.982.482

Tabela 29. Resultado de impacto orçamentário no cenário pessimista

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Atual	R\$1.001.116	R\$1.008.640	R\$1.016.163	R\$1.023.686	R\$1.031.210	R\$5.080.815
Projetado	R\$18.957.011	R\$25.180.037	R\$31.433.089	R\$37.806.247	R\$44.239.459	R\$157.615.843
Incremental	R\$17.955.895	R\$24.171.397	R\$30.416.926	R\$36.782.561	R\$43.208.249	R\$152.535.028

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
---------	-------	-------	-------	-------	-------	-----------

Atual	R\$1.001.116	R\$1.008.640	R\$1.016.163	R\$1.023.686	R\$1.031.210	R\$5.080.815
Projetado	R\$30.967.643	R\$37.220.696	R\$43.593.854	R\$50.057.092	R\$56.610.410	R\$218.449.695
Incremental	R\$29.966.527	R\$36.212.056	R\$42.577.691	R\$49.033.406	R\$55.579.200	R\$213.368.880

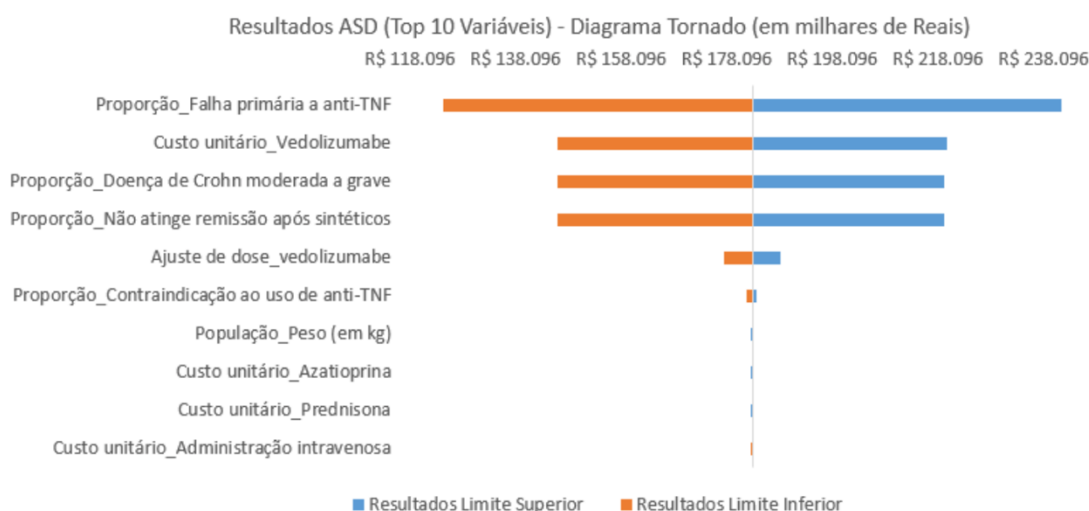
Tabela 30. Resultado de impacto orçamentário no cenário otimista

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística foi desenvolvida para avaliar o impacto de cada parâmetro no resultado do modelo. Os parâmetros foram variados dentro de um intervalo de $\pm 20\%$ do valor de caso base.

Os resultados da análise de sensibilidade determinística no cenário base são exibidos no diagrama tornado na Figura 14 o parâmetro de maior impacto nos resultados foi a proporção de pacientes com falha primária aos anti-TNFs.

Figura 14. Diagrama tornado - Resultados da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário



ASD, análise de sensibilidade determinística; TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*).

Considerações finais

A tecnologia vedolizumabe já foi avaliado por esta comissão em 2019, relatório número 450, que tinha população e indicação similar, mas com comparador diferente ao analisado neste relatório.

Não há evidência adicional em relação ao analisado por esta comissão em 2019, evidências obtidas de dois ensaios clínicos randomizados, que mostraram que o vadlizumabe não mostrou benefício na fase de indução de 6 semanas, para o desfecho de remissão da doença, resultados sintetizados por uma metanálise de Mocko e cols., em 2016. Estudo post-hoc dos ensaios clínicos formaram uma coorte com pacientes respondedores ao vedolizumabe e foram acompanhados por 52 semanas e os resultados mostram taxa de pacientes sob remissão clínica mantida neste período. No entanto, é uma amostra enviesada, considerando a população alvo desta demanda, e a manutenção do estado de remissão clínica e de resposta ao longo deste período que os pacientes foram expostos, não sustentam a eficácia para a população alvo do cenário solicitado. Os resultados da fase open-label, destes estudos, podem-se monitorar os efeitos adversos quando os pacientes foram expostos ao uso do vedolizumabe por períodos mais longos.

O estudo econômico está bem descrito, mas os pressupostos utilizados no modelo podem enviesar o resultado obtido na análise de custo-efetividade/utilidade, e o custo incremental pode estar subestimado de forma significativa. Evidência de benefício mostra que o ciclo de indução da remissão pode ser mais lento, 10 semanas, ao invés de 6 semanas, desta forma, o modelo deve ser ajustado. Ajuste na magnitude do benefício e novas simulações com ciclos de 52 semanas também podem ajudar no melhor entendimento dos resultados da razão de custo-efetividade incremental da tecnologia. Além disso, como apontado pelo próprio estudo, esta análise possui algumas limitações relacionadas ao uso de recursos médicos. Por falta de dados de uso de recursos por estado de saúde para doença de Crohn ativa moderada a grave, foram utilizados neste modelo dados de uso de recursos de pacientes com colite ulcerativa, que apesar de não terem sido avaliados dados de uso de recursos específicos para doença de Crohn, considerou-se que estes dados são aplicáveis para uso neste modelo de custo-efetividade, uma vez que ambas são doenças inflamatórias intestinais tem seu curso de acompanhamento semelhante.

Em relação ao modelo de impacto orçamentário, estima-se que a incorporação de vedolizumabe estaria associada a um impacto orçamentário incremental de R\$ 182,9 milhões em 5 anos no cenário base. A construção da população elegível foi realizada por demanda aferida, associado a dados epidemiológicos e tem raciocínio lógico para a estimativa no número de pacientes potenciais para o uso do vedolizumabe, no SUS.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TEMPORAL

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional (corticosteroides e imunossupressores) ou a um agente anti-TNF.

A busca foi realizada no dia 14 de março de 2022, utilizando-se as seguintes estratégias de busca: (i) CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Crohn Disease | Phase 3, 4 |; e (ii) Cortellis: Current Development Status (Indication (Crohn Disease) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency* (EMA) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se sete tecnologias para compor o esquema terapêutico da doença de Crohn moderada a grave, com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional (corticosteroides e imunossupressores) ou a um agente anti-TNF (Quadro 6).

Quadro 6: Medicamentos potenciais para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave, com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional (corticosteroides e imunossupressores) ou a um agente anti-TNF.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a indicação em análise
Bariquizumabe	Antagonista do receptor IL-23	Intravenosa Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Filgotinibe	Inibidor de Jak1	Oral	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Guselcumabe	Antagonista do receptor IL-23	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Miriquizumabe	Antagonista do receptor IL-23	Subcutânea	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Ozanimode	Agonista dos receptores 1 e 5 da esfingosina-1-fosfato	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Risanquizumabe	Antagonista do receptor IL-23	Subcutânea	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro
Upadacitinibe	Inibidor da Jak 1	Oral	Fase 3 ^c	Anvisa, EMA e FDA: Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 24 de março de 2022.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; IL – interleucina; Jak – Janus quinase.

^a Recrutando;

^b Ativo, ainda não recrutando;

^c Concluído.

O braquizumabe é um anticorpo monoclonal de humanizado anti-interleucina 23 (IL-23). Até a última atualização desta seção, não havia sido registrado em nenhuma das agências pesquisadas (66–70). Os estudos de fase 3, conduzidos com a população em análise, ainda estavam em fase de recrutamento, com previsão de término a partir do ano de 2027(69).

O filgotinibe é um inibidor seletivo da Janus quinase 1 (Jak-1), que apesar de estar registrado nas agências internacionais para outras indicações, ainda não possui registro para o tratamento de pacientes com doença de Crohn(67,68,70). Até a última atualização desta seção, os estudos de fase 3, conduzidos com população em análise, ainda estavam em andamento, com previsão de conclusão em dezembro de 2022 (69).

O guselcumabe e o risanquizumabe são anticorpos monoclonais de humanizado de alta afinidade contra a subunidade p19 da interleucina 23 (70). Apesar de estarem registrados para outras indicações, ainda não possuem registros para o tratamento de pacientes com doença de Crohn (67,68). Até a última atualização desta seção, os estudos de fase 3, que estão testando o guselcumabe, ainda estavam em fase de recrutamento, com previsão de término a partir do ano de 2025, e os que estão testando o risanquizumabe já se encontram concluídos e foram submetidos às agências internacionais para inclusão da indicação para pacientes com doença de Crohn(69,70).

O miriquizumabe é um anticorpo monoclonal de humanizado de alta afinidade contra a subunidade p19 da interleucina 23(70). Até a última atualização desta seção, não havia sido registrado em nenhuma das agências pesquisadas (66–68). Os estudos de fase 3, conduzidos com a população em análise, ainda estavam em fase de recrutamento, com previsão de término a partir do ano de 2024 (69).

O ozanimode é um agonista do receptor-1 de esfingosina-1-fosfato e do receptor-5 de esfingosina-1-fosfato(70). Apesar de estar registrado nas agências internacionais para outras indicações, ainda não possui registro para o tratamento de pacientes com doença de Crohn (67,68). Até a última atualização desta seção, os estudos de fase 3, conduzidos com população em análise, ainda estavam em fase de recrutamento, com previsão de término a partir do ano de 2023 (69).

O upadacitinibe é um inibidor seletivo da Janus quinase 1 (Jak-1), que apesar de estar registrado para outras indicações, ainda não possui registro para o tratamento de pacientes com doença de Crohn (66–68,70). Até a última atualização desta seção, os estudos de fase 3, conduzidos com população em análise, foram concluídos em agosto de 2021 (69).

10. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

CADTH:

O CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) 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 (71)

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 (71).

Condições (71):

O custo do tratamento com vedolizumabe não deve exceder o custo do plano de medicamentos da opção de 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.

A recomendação segue a indicação de bula: pacientes com doença moderada a grave com falha a terapia convencional ou a anti-TNF, ou seja, os anti-TNFs foram comparadores nessa avaliação (71).

NICE:

Vedolizumabe é recomendado como uma opção para o tratamento da doença de Crohn ativa moderada a grave apenas se (72):

- 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.

PBAC:

Vedolizumabe é recomendado para pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave com falha a terapia convencional (imunossuppressores) ou a anti-TNF (73).

SMC:

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 (90).

Em dois estudos clínicos, mais pacientes tratados com vedolizumabe alcançaram remissão clínica na semana 6 em comparação com o placebo, mas a diferença foi estatisticamente significativa apenas em um estudo. Um estudo incluiu uma fase de manutenção e significativamente mais pacientes tratados com vedolizumabe estavam em remissão clínica na semana 52 em comparação com o placebo (GEMINI 2) (74).

Os pacientes que continuam o tratamento devem ser reavaliados pelo menos a cada 12 meses para determinar se o tratamento em curso ainda é clinicamente apropriado. Para pessoas em remissão completa em 12 meses, deve-se considerar interromper o vedolizumabe e retomar o tratamento se houver uma recaída (74).

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A chamada pública para participar da Perspectiva do Paciente referente ao tema ficou aberta entre 15 e 28 de março de 2022. Sessenta e sete pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de um sorteio, realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos.

A representante suplente, de 28 anos, apresentou-se como mulher, estudante, trabalhadora, filha, irmã e amiga, para enfatizar que a doença impactou sua vida de forma geral, trazendo prejuízos à vida social, estudos e trabalho, afetando também a família, que “ficou (doente) junto comigo”.

Atualmente em uso do vedolizumabe, foi diagnosticada com doença de Crohn em 2019. Ela dividiu sua apresentação em dois momentos, para ressaltar a diferença que o medicamento fez em sua vida.

Iniciou o relato enumerando os sintomas que lhe acometeram. Contou que até obter o diagnóstico e até mesmo um ano após iniciar o tratamento, tinha diarreia constante, com cerca de 30 evacuações diárias, sangramentos pelas evacuações e dores abdominais intensas, tendo de usar analgésicos diariamente. Inclusive opióides, muito fortes. Além disso, tinha febre, desidratação, enjoos, fadiga e mal-estar geral, chegando a desenvolver anemia, devido aos sangramentos constantes.

Por conta de alguns desses sintomas não conseguia sair de casa. De novembro de 2019 a março de 2021 foi afastada do trabalho. Considerou que recebeu alta do INSS sem estar ainda apta a trabalhar, porém a empresa permitiu que trabalhasse remotamente. No entanto, ainda assim, considerou que teve prejuízo no desempenho das atividades laborais, pois precisava ir frequentemente ao banheiro.

Teve episódios de sujar a roupa, o que a deixava muito constrangida. Quando precisava sair, usava a estratégia de ficar sem comer, para evitar a diarreia. Com isso, passava mal, ficava fraca e precisava estar sempre acompanhada.

Por conta da doença, abriu mão de ter vida social e precisou abandonar a pós-graduação que estava fazendo. Relatou que estava em ascensão profissional, morando sozinha, mas que necessitou retornar para a casa dos pais, onde permanece até hoje. Com tudo isso, teve prejuízo na autoestima, emagreceu muito e acabou desenvolvendo depressão e ansiedade, passando a usar medicamentos psiquiátricos.

Contou que precisou ser internada duas vezes, uma delas para fazer uma colonoscopia (exame que permite visualizar o interior do intestino e que exige um preparo). Nesses casos, embora a internação geralmente não seja necessária, por conta da debilitação e da febre constante, ela precisou ficar internada alguns dias. A outra internação foi por conta de um sangramento excessivo, período em que estava usando infliximabe.

Em relação a medicamentos, mencionou que usou mesalazina, mas não obteve sucesso. Utilizou prednisona em altas doses, mas apresentou vários efeitos colaterais. Teve reação à azatioprina. Sobre o infliximabe, disse que além da pouca melhora apresentada, também desenvolveu intolerância.

Contou que passou a usar o vedolizumabe em 2022. Considera que o medicamento foi um divisor de águas em sua vida: teve grande melhora da diarreia, não sangra mais, não sente febre, houve diminuição das dores e com isso não precisa mais tomar analgésicos diariamente. Além da melhora na saúde, consegue desenvolver tarefas cotidianas de forma mais tranquila, como ir ao médico, por exemplo. Segue ainda em trabalho remoto mas já possui perspectiva de retorno ao modo presencial. Relatou também melhora da autoestima e retomada dos estudos, com planos de retorno à pós-graduação que precisou interromper por conta da doença. Contou também que não teve mais episódios de internação e diminuiu o gasto excessivo com medicamentos. Por tudo isso, considera que sua qualidade de vida mudou para melhor.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 108ª Reunião Ordinária, no dia 04 de maio de 2022, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em Consulta Pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do vedolizumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave, que falharam ou são contraindicados ao uso de anti-TNF, no SUS. Os membros da Conitec consideraram que as evidências não mostram benefício claro, na avaliação econômica há problemas no uso dos pressupostos utilizados e que mesmo potencialmente subestimada, o valor da razão de custo-utilidade incremental é elevado e o impacto orçamentário incremental é expressivo.

13. CONTRIBUIÇÕES CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 39/2022 foi realizada entre os dias 06/06/2022 e 27/06/2022. Foram recebidas 296 contribuições, sendo 151 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 145 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

12.1 Contribuições técnico-científicas

Das 151 contribuições de cunho técnico-científico recebidas, 132 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco) ou argumentação técnica sobre as evidências. No total, 0 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 0 não concordaram e não discordaram e 151 discordaram.

Perfil dos participantes

Dos participantes da consulta pública que contribuíram por meio do formulário de contribuições técnico-científicas, 98,01%, se tratou de pessoas físicas. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio deste formulário, que podem ser observadas na Tabela 31

Tabela 31 - Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 39, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	148 (98.01%)
Paciente	66 (43.71%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	33 (21.85%)
Profissional de saúde	43 (28.48%)
Interessado no tema	6 (3.97%)
Pessoa jurídica	3 (1.99%)
Empresa	1 (0.66%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0%)
Organização da Sociedade Civil	2 (1.32%)
Outra	0 (0%)

Tabela 32 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 39, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	100 (66,23%)

Masculino	51 (33,77%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	5 (3,31%)
Branco	114 (75,50%)
Indígena	1 (0,66%)
Pardo	26 (17,22%)
Preto	5 (3,31%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	2 (1,32%)
18 a 24 anos	9 (5,96%)
25 a 39 anos	58 (38,41%)
40 a 59 anos	52 (34,44%)
60 anos ou mais	15 (9,93%)
Regiões brasileiras	
Norte	6 (3,97%)
Nordeste	14 (9,27%)
Sul	21 (13,91%)
Sudeste	83 (54,97%)
Centro-oeste	12 (7,95%)

Evidências clínicas

Quatro estudos adicionais foram encaminhados para análise da comissão, no entanto, os estudos não contemplavam o cenário em análise, devido não ter comparador e/ou continham desfechos intermediários.

Ano	Primeiro autor	Tipo de estudo	Análise
2017	Engel e cols.	Revisão sistemática de estudos de vida real	Estudo sem comparador
2019	Beaugerie e Kirchgessner	Revisão narrativa	Estudo não comparativo
2019	Danese e cols.	Ensaio clínico: single-arm e open-label	Estudo com desfechos intermediários não clínicos, sem grupo comparador
2016	Dulai e cols.	Estudo de coorte retrospectivo	Estudo sem comparador

Além disso, foi encaminhado documento pelo demandante, rediscutindo as evidências que já tinham sido analisados neste documento que foi para a consulta pública. No entanto, a incerteza nos resultados está na análise dos estudos que envolveu pacientes falhados ao uso de anti-TNFs e naive de anti-TNFs e além disso foi usado uma subdivisão para pacientes respondedores ao vedolizumabe na fase de indução. Nas análises post-hoc a mistura da amostra dos ensaios clínicos, é ainda mais enviesada, pois é uma fase de análise post-hoc e que há uma perda de pacientes ao longo do seguimento de forma significativa.

Avaliação econômica

A Conitec, pontuou que a fase de indução, da árvore de decisão de 6 semanas estava incompatível com as evidências analisadas, e que o ciclo de 8 semanas no modelo, tornando o modelo inconsistente.

O demandante respondeu, em relação as evidências e a fase de indução, que “ a escolha pelo uso dos dados de Sands e cols. para a modelagem econômica deu-se, pois, essa análise post hoc apresenta os resultados de resposta estratificados por tipo de falha aos anti- TNFs (resposta inadequada, perda de resposta e intolerância - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27930408/>). Optou-se, portanto, em utilizar dados específicos dos pacientes com resposta inadequada aos anti-TNF por ser a subpopulação específica submetida no dossiê e não de toda a população com histórico de falha ao uso de anti- TNF como é apresentado pela metanálise de Mocko e cols.”, no entanto, o demandante descreveu “...a variação entre o valor recalculado do ICER, com o objetivo de reduzir as incertezas apresentadas por essa ilustre comissão versus o valor apresentado no modelo originalmente submetido pela Takeda é inferior a 1,5%, demonstrando-se assim a robustez das análises apresentadas e de acordo com os dados de maior evidência disponíveis na literatura.”

E ainda justificou a modelagem da seguinte forma, “...o modelo de custo efetividade apresentado seguiu rigorosamente a Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica publicada pelo Ministério da Saúde e que o referido modelo foi adaptado de uma análise econômica publicada anteriormente e aceito nas submissões feitas pela Takeda para outras agências avaliadoras de tecnologia em saúde, como o NICE e o CADTH.” E assim, justificou que “...uso de ciclos de oito semanas durante a fase de manutenção entende-se que os mesmos são representativos da realidade pois essa é a frequência em que o paciente necessita ir ao centro de referência receber a medicação e pode, portanto, ser reavaliado por um profissional da saúde. O modelo de Markov apresentado é uma representação dessa realidade em que os pacientes da coorte hipotética podem transicionar entre os estados de saúde a cada 8 semanas considerando-se ainda adicionalmente a correção de meio de ciclo.”

Impacto orçamentário

O demandante encaminhou, fora do prazo de submissão, uma nova proposta econômica, com a doação de 2 ampolas de vedolizumabe para identificar os pacientes respondedores ao vedolizumabe, limitadas há 1492 ampolas, com uma redução no impacto orçamentário de R\$ 46.123.587,00, sendo o anterior de R\$ 182.982.482,00 para R\$ 136.858.895,00.

Dois pontos são relevantes nesta nova proposta, a primeira é que as evidências não mostram benefício adicional do vedolizumabe nas primeiras 6 semanas da fase de indução, então o uso de 2 ampolas não identificaria os respondedores ao vedolizumabe dos pacientes que teriam remissão clínica por história natural. O segundo problema, e mais importante do ponto de vista de implementação é que este tipo de proposta de doação não tem funcionado e portanto esta doação deve ser calculado em forma de desconto no valor da ampola, para que assim fosse viável, caso ocorresse a incorporação da tecnologia.

12.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Das 145 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre o tema, 124 foram analisadas, já que as demais não apresentaram informação alguma (em branco). No total, 0 concordaram com a recomendação inicial da Conitec, 0 não concordaram e não discordaram e 145 discordaram.

Perfil dos participantes

Dos participantes da consulta pública que contribuíram por meio do formulário de experiência ou opinião, 100%, se tratou de pessoas físicas. Abaixo seguem as características dos participantes que contribuíram por meio deste formulário, que podem ser observadas na Tabela 33

Tabela 33 - Contribuições de experiência ou opinião da consulta pública nº 39, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	
Paciente	72 (49,66%)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	42 (28,97%)
Profissional de saúde	25 (17,24%)
Interessado no tema	5 (3,45%)
Pessoa jurídica	

Empresa	0 (0%)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	0 (0%)
Grupos/associação/organização de pacientes	0 (0%)

Tabela 34 - Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 39, no formulário técnico-científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
Feminino	96 (66,21%)
Masculino	49 (33,79%)
Cor ou Etnia	
Amarelo	3 (2,07%)
Branco	101 (69,66%)
Indígena	0 (0%)
Pardo	32 (22,07%)
Preto	9 (6,21%)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	1 (0,69%)
18 a 24 anos	9 (6,21%)
25 a 39 anos	54 (37,24%)
40 a 59 anos	54 (37,24%)
60 anos ou mais	7 (4,83%)
Regiões brasileiras	
Norte	0 (0%)
Nordeste	21 (14,48%)
Sul	15 (10,34%)
Sudeste	82 (56,55%)

Experiência com a tecnologia

141 (97,24%) contribuições relataram que já tiveram contato com o Vedolizumabe.

Abaixo estão alguns relatos que refletem de forma geral as ideias centrais das contribuições:

Experiência como paciente

Efeitos positivos

*“Eu sou portadora de crohn e fiz uso do vedolizumabe. Era dispensado a mim pelo plano de saúde e foi ele que me deu **qualidade de vida**. Hoje sem plano, meu tratamento é com adalimumabe, mas me enche de hematomas pelo corpo e a sintomatologia voltou. Queria muito poder voltar a usar o vedolizumabe”.*

*“Sou portador desta doença, com quadro moderado para grave e **não respondo bem** ao tratamento convencional, a maioria dos pacientes com esse quadro de fato não responde bem ao tratamento inicial, por isso se faz necessária a aplicação de um medicamento mais assertivo”.*

*“Como médico e portador da doença inflamatória intestinal tenho vasta experiência a respeito da doença e os imunobiológicos são o principal tratamento para melhorar a qualidade de vida dos pacientes, e em casos moderados e graves a **doença só responde a um determinado biológico (vedolizumabe)**”.*

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Efeitos positivos

“É de extrema importância a inclusão desse medicamento para o tratamento de crhon, tendo em vista que grande parte dos pacientes não tem tratamento eficazes por

*muitos anos com a mesma medicação, tendo então que trocar seus remédios para um novo, por isso a importância de haver várias **opções** para tratamento”.*

*“Sendo esposo de uma paciente, tenho conhecimento das dificuldades para vida normal das pessoas que sofrem da doença. Aumentar a quantidade de remédios eficazes disponíveis vai contribuir com a **qualidade de vida** e inclusive podendo a voltar a ser economicamente ativos”.*

*“É muito importante que esta medicação seja incorporada, por que, existem muitas pessoas que não tem **acesso** à saúde privada, e não tem condições de arcar com um plano de saúde”.*

Experiência como profissional de saúde

Efeitos positivos

*“Sou médica do serviço de doenças inflamatórias intestinais dos serviços privado e publico. Avançamos muitos no PCDT da Retocolite mas o de Doença de Crohn, que é uma doença muitas vezes mais grave, está estagnado apenas com imunobiologicos quando há um **número enorme de pacientes que não tem resposta**”.*

*“O SUS só fornece como **terapia biológica** um único mecanismo (Anti-TNF)- Adalimumabe e Infliximabe , muitas vezes o paciente têm contra indicação a essa classe , **não têm resposta ou têm efeito colateral importante** , nesse caso é necessário judicializar ”.*

*“Estamos há mais de 10 anos apenas com medicamento biologico Anti TNF disponivel. para doença de Crohn. Na evolução ocorre perda de repsota. Pacientes possuem vias variadas de processo inflamatório e muitos deles passaram por 3 anti TNF. Ja passamos da hora de ter **acesso a outros mecanismo de ação**”.*

Experiência como interessado no tema

Efeitos positivos

“Atualmente, poucos há poucos medicamentos biológicos para uso para doença de chron, sendo a maioria para o mesmo vetor. É necessário ter outras opções para o caso de o medicamento de uso primário deixar de responder”.

“Acho que é um medicamento que pode vir a ajudar muitas pessoas, sabendo da sua dificuldade no tratamento. E estando no SUS vai facilitar muito o tratamento da doença”.

Experiência com outra tecnologia

105 (72,41%) contribuições relataram que já tiveram experiência com outra tecnologia.

Abaixo estão alguns relatos que refletem de forma geral as ideias centrais das contribuições:

Experiência como paciente

Efeitos positivos

“Eu sou portadora de crohn e fiz uso do vedolizumabe. Era dispensado a mim pelo plano de saúde e foi ele que me deu qualidade de vida. Hoje sem plano, meu tratamento é com adalimumabe, mas me enche de hematomas pelo corpo e a sintomatologia voltou. Queria muito poder voltar a usar o vedolizumabe.”

“Tenho um histórico muito duro, com implicações desde a infância que impactaram de forma significativa em vida. Após a aplicação da medicação consegui ter um vida muito próxima do normal, e desta forma voltei a me sentir integrante da sociedade de forma produtiva, com participação ativa.”

Experiência como familiar, amigo ou cuidador de paciente

Efeitos positivos

“Atendo pacientes pediátricos portadores de doença inflamatória intestinal em Hospital Universitário do SUS, no estado de São Paulo. Atendo pacientes com doença de

Crohn que necessitam do vedolizumabe por terem perdido resposta ao anti-TNF que é a única alternativa biológica disponível no SUS.”

“Minha esposa tem uma doença auto imune, a qual tem crises de defecar em qualquer lugar que esteja, o único tratamento que teve resposta foi através da ans intermediando com o plano de saúde para custear essa medicação, ao qual nunca teríamos condições de financiar por custos próprios. Nos Ajudem!”

Experiência como profissional de saúde

Efeitos positivos

“Considerando os estudos pivotais, estudos de vida real, guidelines internacionais, meu posicionamento é favorável para que o Vedolizumabe seja incorporado no rol da ANS para o tratamento de Doença de Crohn, formas clínicas moderadas a graves, para indução e manutenção de remissão.”

“Ter uma alternativa ao tratamento com Anti-TNF, tendo em vista os casos de resposta inadequada, perda de resposta ou efeitos adversos à medicação. Pacientes sem controle da doença são encaminhados para tratamento cirúrgico, o qual apresenta maior morbidade, risco e custo.”

“O SUS só fornece como terapia biológica um único mecanismo (Anti-TNF)- Adalimumabe e Infliximabe , muitas vezes o paciente têm contra indicação a essa classe , não têm resposta ou têm efeito colateral importante , nesse caso é necessário judicializar”

Efeitos negativos

“somente 1 paciente apresentou reação adversa durante infusão da medicação (paciente alérgica a vários medicamentos)”

“É uma medicação com início mais lento do que o ANTI-TNF”

Opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec

Houve 296 opiniões sobre a recomendação preliminar da Conitec, sendo que 1 concordou (equivocadamente), 0 não concordou e não discordou e 295 discordaram. Contudo, somente 251 contribuições foram avaliadas por descreverem os motivos de sua opinião em relação à recomendação inicial da Conitec. Os assuntos abordados pelos participantes foram: Redução da inflamação e sintomas; qualidade de vida; mais opções de tratamento; diminuição de internação.

12.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, o Plenário da Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para mudança de entendimento acerca de sua recomendação preliminar. Desse modo, a Comissão manteve a não recomendação do vedolizumabe para o tratamento da doença de Crohn ativa moderada-grave com contraindicação aos anti-TNFs ou com falha primária a anti-TNF, no Sistema Único de Saúde (SUS).

13 RECOMENDAÇÃO FINAL

Pelo exposto, o Plenário da Conitec, em sua 110ª Reunião Ordinária, no dia 06 de julho de, deliberou por unanimidade recomendar a não incorporação do vedolizumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada-grave que falharam ou são contraindicados ao uso de anti-TNF, no SUS. Os membros da Conitec consideraram que a proposta comercial de doação da tecnologia, para a fase inicial de resposta, não é adequada, pois não é de fácil implementação e aquisição, e que ela deveria vir em forma de desconto para aquisição pelo SUS. Além de considerar a razão de custo-efetividade incremental, expressiva, e as evidências sobre a eficácia do vedolizumabe, que carregam incertezas para a população alvo da incorporação. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 750/2022.

14 DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 100, DE 9 DE SETEMBRO DE 2022

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o vedolizumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave, que apresentaram falha primária ou são contraindicados ao uso de anti-TNF.

Ref.: 25000.185235/2021-26, 0029062112.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais, e nos termos dos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o vedolizumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave, que apresentaram falha primária ou são contraindicados ao uso de anti-TNF.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SANDRA DE CASTRO BARROS

14. REFERÊNCIAS

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2022 Mar 7];92(7):1088–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28601423/>
2. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. Nat Rev Dis Prim [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Mar 21];6(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242028/>
3. Yeshi K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A, Wangchuk P. Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products. J Clin Med [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Mar 21];9(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32354192/>
4. 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 2022 Mar 21];104(2):465–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19174807/>
5. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. Biol Direct [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Mar 21];15(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33160400/>
6. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet (London, England) [Internet]. 2017 Dec 23 [cited 2022 Mar 7];390(10114):2769–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29050646/>
7. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology [Internet]. 2012 [cited 2022

- Mar 21];142(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22001864/>
8. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRDC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Mar 22];46(1):20–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19466305/>
 9. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn’s-disease activity. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1980 Mar 8 [cited 2022 Mar 22];1(8167):514. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102236/>
 10. 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 2022 Mar 22];8(4):357–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096379/>
 11. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2022 Mar 21];14(3):348–354.e17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26071941/>
 12. Gade AK, Douthit NT, Townsley E. Medical Management of Crohn’s Disease. *Cureus* [Internet]. 2020 May 29 [cited 2022 Mar 7];12(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32617224/>
 13. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinskis L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: definitions and diagnosis. *Gut* [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Mar 22];55 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481628/>
 14. Gionchetti P, Dignass A, Danese S, Dias FJM, Rogler G, Lakatos PL, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2022 Mar 22];11(2):135–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27660342/>
 15. Saúde Mi da. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. 2017.
 16. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Öresland T, Chowers Y, Forbes A, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: current management. *Gut* [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Mar 22];55 Suppl 1(Suppl 1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16481629/>
 17. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn’s disease: Current management. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2010 Feb [cited 2022 Mar 22];4(1):28–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21122489/>
 18. R W Summers, D M Switz, J T Sessions Jr, J M Becketl, W R Best, F Kern Jr JWS. National Cooperative Crohn’s Disease Study: results of drug treatment. 1979;
 19. Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, Cepoiu M. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn’s disease. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 22];(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19160175/>
 20. Prefontaine E, Macdonald JK SL. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn’s disease. *Cochrane*. 2009;
 21. Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RCG. The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn’s disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Mar 22];109(1):23–34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24322839/>
 22. Kiszka-Kanowitz M, Theede K, Mertz-Nielsen A. Randomized clinical trial: a pilot study comparing efficacy of low-dose azathioprine and allopurinol to azathioprine on clinical outcomes in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2022 Mar 22];51(12):1470–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686002/>
 23. Sparrow MP, Hande SA, Friedman S, Lim WC, Reddy SI, Cao D, et al. Allopurinol safely and effectively optimizes tioguanine metabolites in inflammatory bowel disease patients not responding to azathioprine and

- mercaptopurine. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2022 Mar 22];22(5):441–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16128682/>
24. Bradford K, Shih DQ. Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2011 [cited 2022 Mar 22];17(37):4166–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22072847/>
25. Ansari A, Patel N, Sanderson J, O'Donohue J, Duley JA, Florin THJ. Low-dose azathioprine or mercaptopurine in combination with allopurinol can bypass many adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2010 Mar [cited 2022 Mar 22];31(6):640–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20015102/>
26. Patel V, Wang Y, Macdonald JK, McDonald JWD, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2014 Aug 26 [cited 2022 Mar 22];2014(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25157445/>
27. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald JW CN. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane* [Internet]. 2014; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006884.pub3/full>
28. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2005 Oct 18 [cited 2022 Mar 22];(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15674908/>
29. Comi G, De Stefano N, Freedman MS, Barkhof F, Polman CH, Uitdehaag BMJ, et al. Comparison of two dosing frequencies of subcutaneous interferon beta-1a in patients with a first clinical demyelinating event suggestive of multiple sclerosis (REFLEX): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Mar 19];11(1):33–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22146409>
30. Ford AC, Bernstein CN, Khan KJ, Abreu MT, Marshall JK, Talley NJ, et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2011 Apr [cited 2022 Mar 22];106(4):590–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21407179/>
31. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2022 Mar 21];43(1):30–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26515897/>
32. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2022 Mar 7];4(5):341–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824404/>
33. Vetter M, Neurath MF. Treatment Perspectives in Crohn's Disease. *Digestion* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Mar 21];98(3):135–42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29870990/>
34. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Mar 7];101 Suppl 1(Suppl1):43–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32172251/>
35. Pagnini C, Pizarro TT, Cominelli F. Novel Pharmacological Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: Beyond Anti-Tumor Necrosis Factor. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Mar 21];10(JUN). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31316377/>
36. ANVISA. ENTYVIO (bula).
37. Food & Drug Administration (FDA). ENTYVIO.
38. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2021. p. 122.

39. Mocko P, Kawalec P, Smela-Lipinska B, Pilc A. Effectiveness and safety of vedolizumab for treatment of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Arch Med Sci [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 7];12(5):1088–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27695501/>
40. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med [Internet]. 2013 Aug 22 [cited 2022 Mar 7];369(8):711–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964933/>
41. 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 7];147(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859203/>
42. Vermeire S, Loftus E V., Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. J Crohns Colitis [Internet]. 2017 [cited 2022 Mar 21];11(4):412–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27683798/>
43. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. Inflamm Bowel Dis [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Mar 21];23(1):97–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27930408/>
44. Feagan BG, Lasch K, Lissos T, Cao C, Wojtowicz AM, Khalid JM, et al. Rapid Response to Vedolizumab Therapy in Biologic-Naïve Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2022 Mar 21];17(1):130–138.e7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29857145/>
45. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med [Internet]. 2013 Aug 22 [cited 2022 Mar 21];369(8):711–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964933/>
46. 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 22];147(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24859203/>
47. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation Bonnie. N Engl J Med. 2011;365(18):1663–72.
48. Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2009 Aug [cited 2022 Mar 21];30(3):265–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19438428/>
49. Services. SS. Odds ratio.
50. MedCalc. Relative risk calculator.
51. Ehrenberg R, Griffith J, Theigs C, McDonald B. Dose Escalation Assessment Among Targeted Immunomodulators in the Management of Inflammatory Bowel Disease. J Manag care Spec Pharm [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Mar 21];26(6):758–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32191593/>
52. IBGE. BRASIL: TÁBUA DE MORTALIDADE IBGE 2019 - EXTRAPOLADA PARA AS IDADES ACIMA DE 80 ANOS - HOMENS E MULHERES. 2019.
53. BRASIL. Ministério da Economia. Painel de Preços.
54. Ministério da saúde - BRASIL. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS ARTRITE REUMATOIDE [Internet]. 2017. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_AR_2017_republicacao.pdf
55. Zaltman C, Parra RS, Sassaki LY, Santana GO, de Lourdes Abreu Ferrari M, Miszputen SJ, et al. Real-world disease activity and sociodemographic, clinical and treatment characteristics of moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Brazil. World J Gastroenterol [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2022 Mar 21];27(2):208–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33510560/>

56. DataSUS. Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA).
57. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Expectativa de vida do brasileiro sobe para 75,8 anos [Internet]. [cited 2018 Apr 22]. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/18469-expectativa-de-vida-do-brasileiro-sobe-para-75-8-anos.html>
58. Saúde M da. SIGTAP [Internet]. 2021;
59. Wu B, Wang Z, Zhang Q. Cost-Effectiveness of Different Strategies for the Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Mar 21];24(11):2291–302. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29718241/>
60. CONITEC. Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. In: Relatório de recomendação na 480. 2019.
61. Bacellar M, Baravieira A, Almeida M KD. COLECTOMIA TOTAL - INDICAÇÕES E COMPLICAÇÕES. 2001; Available from: https://www.sbc.org.br/revista/nbr212/P84_87.htm
62. Ministério da Saúde - Brasil. Artrite Psoriásica: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Portaria SAS/MS no 1.204, de 4 de novembro de 2014. 2014. p. 47.
63. Saúde BM da. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). 2020.
64. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 22];50(4):485–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11889067/>
65. Gerriets V, Bansal P, Goyal A KK. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. In *Treasure Island (FL)*. 2021;
66. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet].
67. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet].
68. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet].
69. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet].
70. Clarivate Analytics C. “Drug Report” [Internet].
71. CADTH. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION: VEDOLIZUMAB. In 2016.
72. NICE NI for H and CE. Osteoarthritis [Internet]. Available from: <http://publications.nice.org.uk/osteoarthritis-cg177>
73. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices - Budget Impact Analysis. *Value Heal* [Internet]. 2007 [cited 2020 Dec 20];10(5):336–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17888098/>
74. (SMC). SMC. SMC Advise: vedolizumab (Entyvio). 2015;

15. ANEXOS

ANEXO 1. Descritores utilizados na estratégia de busca

Pubmed	#1	vedolizumab [TIAB] OR vedolizumab [Supplementary Concept]
	#2	Crohn Disease [TIAB] OR Crohn Disease [MeSH] OR ((Crohn's [TIAB] OR Crohns [TIAB] OR Granulomatous [TIAB]) AND (Enteritis [TIAB] OR Disease [TIAB]))
	#3	"systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "pooling project"[Text Word] OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND "review"[Publication Type]) OR "rapid review"[All Fields] OR "consensus development conference"[All Fields] OR "practice guideline"[All Fields] OR "clinical guideline"[Text Word] OR "systematic"[Text Word] OR "systematically"[Text Word] OR "study selection"[Text Word] OR (("predetermined"[Text Word] OR "inclusion"[Text Word]) AND "criteri*"[Text Word]) OR "exclusion criteri*"[Text Word] OR "main outcome measures"[Text Word] OR "pooled data"[Text Word] OR ("meta analysable"[Title/Abstract] OR "meta analysas"[Title/Abstract] OR "meta analyse"[Title/Abstract] OR "meta analysed"[Title/Abstract] OR "meta analysei"[Title/Abstract] OR "meta analysen"[Title/Abstract] OR "meta analyser"[Title/Abstract] OR "meta analysers"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysescohort"[Title/Abstract] OR "meta analysespublication"[Title/Abstract] OR "meta analysestype"[Title/Abstract] OR "meta analysi"[Title/Abstract] OR "meta analysia"[Title/Abstract] OR "meta analysic"[Title/Abstract] OR "meta analysing"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis s"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis2"[Title/Abstract] OR "meta analysisbone"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysisevaluating"[Title/Abstract] OR "meta analysisif"[Title/Abstract] OR "meta analysisindicated"[Title/Abstract] OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisintroduction"[Title/Abstract]) OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisjr"[Title/Abstract]) OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysismoderate"[Title/Abstract]) OR "meta analysisof"[Title/Abstract] OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisv"[Title/Abstract]) OR "meta

analysisxs"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta
 analyst"[Title/Abstract] OR "meta analysts"[Title/Abstract] OR "meta
 analysts"[Title/Abstract] OR "meta analysys"[Title/Abstract] OR ("meta
 analyzable"[Title/Abstract] OR "meta analyze"[Title/Abstract] OR "meta
 analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyzes"[Title/Abstract] OR "meta
 analyzing"[Title/Abstract]) OR ("meta analytic"[Title/Abstract] OR "meta
 analytical"[Title/Abstract] OR "meta analytically"[Title/Abstract] OR "meta
 analytics"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyse"[Title/Abstract] OR
 "metaanalysen"[Title/Abstract] OR "metaanalyses"[Title/Abstract] OR
 "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR
 "metaanalysisdata"[Title/Abstract] OR "metaanalyst"[Title/Abstract]) OR
 ("metaanalyze"[Title/Abstract] OR "metaanalyzed"[Title/Abstract] OR
 "metaanalyzedall"[Title/Abstract] OR "metaanalyzing"[Title/Abstract]) OR
 ("metaanalytic"[Title/Abstract] OR "metaanalytical"[Title/Abstract] OR
 "metaanalytically"[Title/Abstract]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR
 "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR (("clinical"[Title/Abstract] AND
 "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical
 trial"[Publication Type] OR "random*" [Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH
 Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] OR "randomized controlled
 trial"[Publication Type] OR ("random*" [Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR
 "randomized controlled trial"[Publication Type]) OR ("observational study"[Publication
 Type] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR "cross over studies"[MeSH Terms] OR
 "evaluation studies as topic"[MeSH Terms] OR "cohort"[Text Word] OR "cohorts"[Text
 Word] OR "follow-up"[Text Word] OR "followup"[Text Word] OR "longitudinal"[Text
 Word] OR "matched pair analysis"[MeSH Terms] OR "observational studies"[Text
 Word] OR "observational study"[Text Word] OR "multicenter study"[Publication Type]
 OR "follow-up"[Title/Abstract] OR "cohort"[Title/Abstract] OR "evaluation
 studies"[Publication Type] OR "longitudinal studies"[MeSH Terms] OR "observational
 studies as topic"[MeSH Terms] OR "observational study"[Publication Type] OR
 "comparative study"[Publication Type] OR "comparative study"[Text Word] OR
 "retrospective study"[Text Word] OR "prospective study"[Text Word] OR "cost benefit
 analysis"[MeSH Terms] OR "Cost-Benefit"[Title/Abstract] OR "cost
 effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost

Scopus	#1	TITLE-ABS(vedolizumab)
	#2	TITLE-ABS(Crohn Disease) OR TITLE-ABS((Crohn's OR Crohns OR Granulomatous) AND (Enteritis OR Disease))
	#3	TITLE-ABS-KEY("systematic review" OR "systematic literature review" OR "pooling project" OR "rapid review" OR "consensus development conference" OR "practice guideline" OR "clinical guideline" OR systematic OR systematically OR "study selection" OR (predetermined OR inclusion AND criteri*) OR "exclusion criteri*" OR "main outcome measures" OR "pooled data") OR TITLE-ABS-KEY("meta analyzable" OR "meta analysas" OR "meta analyse" OR "meta analysed" OR "meta analysei" OR "meta analysen" OR "meta analyser" OR "meta analysers" OR "meta analyses" OR "meta analysescohort" OR "meta analysespublication" OR "meta analysestype" OR "meta analysi" OR "meta analysia" OR "meta analysisic" OR "meta analyzing" OR "meta analysis" OR "meta analysis's" OR "meta analysis" OR "meta analysis2" OR "meta analysisbone" OR "meta analysisdagger" OR "meta analyseses" OR "meta analysisevaluating" OR "meta analysisisif" OR "meta analysisisindicated" OR "meta analysisisintroduction" OR "meta analysisisjr" OR "meta analysisismoderate" OR "meta analysisisof" OR "meta analysisistrade" OR "meta analysis" OR "meta analysisxs" OR "meta analyzed" OR "meta analyst" OR "meta analysticians" OR "meta analysts" OR "meta analysys") OR ("meta analyzable" OR "meta analyze" OR "meta analyzed" OR "meta analyzes" OR "meta analyzing") OR ("meta analytic" OR "meta analytical" OR "meta analytically" OR "meta analytics") OR (metaanalyse OR metaanalysen OR metaanalyses OR metaanalysis OR metaanalysis' OR metaanalysisdata OR metaanalyst) OR (metaanalyze OR metaanalyzed OR metaanalyzedall OR metaanalyzing) OR (metaanalytic OR metaanalytical OR metaanalytically) OR DOCTYPE(re) OR TITLE-ABS-KEY(clinical AND trial) OR TITLE-ABS-KEY (clinical trial*) OR TITLE-ABS-KEY (Randomized Controlled Trial) OR TITLE-ABS-KEY ("Random Allocation") OR TITLE-ABS-KEY ("therapeutic use") OR TITLE-ABS-KEY(random* AND trial) OR TITLE-ABS-KEY (observational AND stud*) OR TITLE-ABS-KEY (cohort*) OR TITLE-ABS-KEY (cross-over) OR TITLE-ABS-KEY (crossover) OR TITLE-ABS-KEY ("cross over") OR TITLE-ABS-KEY (follow-up) OR TITLE-ABS-KEY (followup) OR TITLE-ABS-KEY ("follow up") OR TITLE-ABS-KEY (longitudinal) OR TITLE-ABS-KEY (matched-pair analysis) OR TITLE-ABS-KEY (multicenter study) OR TITLE-ABS-KEY("evaluation studies" OR "intervention studies" OR "longitudinal studies" OR "comparative study" OR "retrospective study" OR "prospective study") OR TITLE-ABS("Cost-Benefit" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost utility" OR "economic evaluation**")
	#4	INDEX(medline)
	#5	#1 AND #2 AND #3 AND NOT #4

Cochrane	#1	"vedolizumab":ti,ab
	#2	"Crohn Disease":ti,ab OR (("Crohn's":ti,ab OR "Crohns":ti,ab OR "Granulomatous":ti,ab) AND ("Enteritis":ti,ab OR "Disease":ti,ab))
	#3	"systematic review":ti,ab OR "systematic literature review":ti,ab OR "pooling project":ti,ab OR "rapid review":ti,ab OR "systematic":ti,ab OR "systematically":ti,ab OR "study selection":ti,ab OR "meta analyzable":ti,ab OR "meta analysas":ti,ab OR "meta analyse":ti,ab OR "meta analysed":ti,ab OR "meta analysei":ti,ab OR "meta analysen":ti,ab OR "meta analyser":ti,ab OR "meta analysers":ti,ab OR "meta analyses":ti,ab OR "meta analysescohort":ti,ab OR "meta analysespublication":ti,ab OR "meta analysestype":ti,ab OR "meta analysi":ti,ab OR "meta analysia":ti,ab OR "meta analysic":ti,ab OR "meta analyzing":ti,ab OR "meta analysis":ti,ab OR "meta analysis's":ti,ab OR "meta analysis":ti,ab OR "meta analysis2":ti,ab OR "meta analysisbone":ti,ab OR "meta analysisdagger":ti,ab OR "meta analyseses":ti,ab OR "meta analysisevaluating":ti,ab OR "meta analysisif":ti,ab OR "meta analysisindicated":ti,ab OR "meta analysisintroduction":ti,ab OR "meta analysisjr":ti,ab OR "meta analysismoderate":ti,ab OR "meta analysisof":ti,ab OR "meta analysistrade":ti,ab OR "meta analysis":ti,ab OR "meta analysisxs":ti,ab OR "meta analyzed":ti,ab OR "meta analyst":ti,ab OR "meta analyticians":ti,ab OR "meta analysts":ti,ab OR "meta analysys":ti,ab OR "meta analyzable":ti,ab OR "meta analyze":ti,ab OR "meta analyzed":ti,ab OR "meta analyzes":ti,ab OR "meta analyzing":ti,ab OR "meta analytic":ti,ab OR "meta analytical":ti,ab OR "meta analytically":ti,ab OR "meta analytics":ti,ab OR "metaanalyse":ti,ab OR "metaanalysen":ti,ab OR "metaanalyses":ti,ab OR "metaanalysis":ti,ab OR "metaanalysis":ti,ab OR "metaanalysisdata":ti,ab OR "metaanalyst":ti,ab OR "metaanalyze":ti,ab OR "metaanalyzed":ti,ab OR "metaanalyzedall":ti,ab OR "metaanalyzing":ti,ab OR "metaanalytic":ti,ab OR "metaanalytical":ti,ab OR "metaanalytically":ti,ab OR ("clinical":ti,ab AND "trial":ti,ab) OR "clinical trial*":ti,ab OR "Randomized Controlled Trial":ti,ab OR "Random Allocation":ti,ab OR "therapeutic use":ti,ab OR ("random*":ti,ab AND "trial":ti,ab) OR ("observational":ti,ab AND "stud*":ti,ab) OR "cohort*":ti,ab OR "cross-over":ti,ab OR "crossover":ti,ab OR "cross over":ti,ab OR "follow-up":ti,ab OR "followup":ti,ab OR "follow up":ti,ab OR "longitudinal":ti,ab OR "multicenter study":ti,ab OR "evaluation studies":ti,ab OR "intervention studies":ti,ab OR "case-control":ti,ab OR "longitudinal studies":ti,ab OR "comparative study":ti,ab OR "retrospective study":ti,ab OR "case control":ti,ab OR "prospective study":ti,ab OR "Cost-Benefit":ti,ab OR "cost effectiveness":ti,ab OR "cost-effectiveness":ti,ab OR "cost-utility":ti,ab OR "cost utility":ti,ab OR "economic evaluation*":ti,ab
	#4	"Conference Abstract":pt OR "Journal: Conference Abstract":pt
	#5	(#1 AND #2 AND #3) NOT #4

Lilacs	#1	((vedolizumab) OR (vedolizumabe)) AND ((crohn disease) OR (doença de crohn) OR (crohn)) AND (db:("IBECS" OR "BRISA" OR "LILACS" OR "BIGG"))
---------------	----	--

ANEXO 2. Estudos avaliados na íntegra e excluídos

ANEXO 3. Avaliação da qualidade da revisão sistemática/metanálise - AMSTAR-2

