



Brasília, DF | Novembro de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 864

Ustequinumabe
para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa
moderada a grave

2025 Ministério da Saúde.

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

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@sauda.gov.br

Elaboração do relatório

Alexander Itria CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
(Nuclimed/HCPA)

Paulo Dornelles Picon

Felipe Mainka

Ana Flávia Redolfi Oliota

Mariana Fachi

Bárbara Corrêa Krug

Beatriz Antunes de Mattos

Candice Beatriz Treter Gonçalves

Elaboração da análise crítica do dossiê do demandante externo

Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre
(Nuclimed/HCPA)

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

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

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

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

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

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Karine Medeiros Amaral – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Patente

Thais Conceição Borges – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Bruna Bento dos Santos – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Stéfani Sousa Borges – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS
Luciana Costa Xavier – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS
Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

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

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

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

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. ÍNDICE DE HARVEY-BRADSHAW PARA A CLASSIFICAÇÃO DA DOENÇA DE CROHN	17
QUADRO 2. CLASSIFICAÇÃO E MANEJO DOS PACIENTES COM DC:	18
QUADRO 3. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA	21
QUADRO 4. PREÇO DA TECNOLOGIA	24
QUADRO 5. PERGUNTA PICO1 (PACIENTE, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO E OUTCOMES [DESFECHO]).	24
QUADRO 6. PERGUNTA PICO2 (PACIENTE, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO E OUTCOMES [DESFECHO]).	25
QUADRO 7. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	34
QUADRO 8. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN ATIVA MODERADA A GRAVE, GRAVE COM INDICAÇÃO DE TERAPIA BIOLÓGICA E CONTRAINDICAÇÃO, FALHA OU INTOLERÂNCIA A TRATAMENTOS PRÉVIOS.	46
QUADRO 9- DC ATIVA MODERADA A GRAVE, COM INDICAÇÃO DE TERAPIA BIOLÓGICA E COM FALHA OU INTOLERÂNCIA AOS ANTI-TNF	69
QUADRO 10-DC ATIVA MODERADA A GRAVE, COM INDICAÇÃO DE TERAPIA BIOLÓGICA E COM CONTRAINDICAÇÃO AOS ANTI-TNF	69

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA, A PARTIR DA FERRAMENTA GRADE PARA A COMPARAÇÃO USTEQUINUMABE E PLACEBO	28
TABELA 2. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA, A PARTIR DA FERRAMENTA GRADE PARA A COMPARAÇÃO USTEQUINUMABE E ADALIMUMABE.....	30
TABELA 3. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA, A PARTIR DA FERRAMENTA GRADE PARA A COMPARAÇÃO USTEQUINUMABE E CERTOLIZUMABE.....	31
TABELA 4. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA, A PARTIR DA FERRAMENTA GRADE PARA A COMPARAÇÃO USTEQUINUMABE E INFILIXIMABE	32
TABELA 5. COMPARAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO CENÁRIO PRELIMINAR COM O CENÁRIO ATUAL – UST VERSUS TERAPIA PADRÃO	60
TABELA 6. COMPARAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO CENÁRIO PRELIMINAR COM O CENÁRIO ATUAL – UST VERSUS ANTI-TNFS	61
TABELA 7. COMPARAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO CENÁRIO PRELIMINAR COM O CENÁRIO ISENTO DO CUSTO DA PRIMEIRA ADMINISTRAÇÃO – UST VERSUS TERAPIA PADRÃO.....	62
TABELA 8. COMPARAÇÃO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO CENÁRIO PRELIMINAR COM O CENÁRIO ISENTO DO CUSTO DA PRIMEIRA ADMINISTRAÇÃO – UST VERSUS TERAPIA PADRÃO.....	62

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL.....	16
FIGURA 2. ÁRVORE DE DECISÃO – FASE DE INDUÇÃO	36
FIGURA 3. MODELO DE MARKOV – FASE DE MANUTENÇÃO	37
FIGURA 4. ESTRUTURA DO MODELO DE CUSTO-UTILIDADE DO DEMANDANTE EXTERNO.....	40
FIGURA 3. GRÁFICO DE DISPERSÃO (DESFECHO: ANOS DE VIDA AJUSTADOS A QUALIDADE – QALY - USTEQUINUMABE VS TERAPIA PADRÃO	134
FIGURA 4. GRÁFICO DE DISPERSÃO (DESFECHO: REMISSÃO CLÍNICA - USTEQUINUMABE VS TERAPIA PADRÃO.....	134

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO.....	10
4. INTRODUÇÃO	16
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	16
4.2 Tratamento recomendado.....	19
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	21
5. 1 Preço proposto para incorporação	23
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	24
6.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	25
6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	26
6.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	27
6.4 Avaliação do risco de viés	27
6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)	27
6.6 Considerações sobre a demanda externa.....	33
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	34
7.1 Avaliação econômica.....	34
7.2 Impacto orçamentário	42
8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	45
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	45
10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	48
10.1 Considerações sobre a demanda externa.....	49
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	50
12. PERSPECTIVA DO PACIENTE	51
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	53
14. CONSULTA PÚBLICA	54
15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	65
16. DECISÃO	65
17. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS SOBRE A ANÁLISE ECONÔMICA.....	66
17.1 CONTEXTUALIZAÇÃO.....	66
17.2 Resultados econômicos atualizados	67
17.3 Reunião da Conitec	70
18. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	71

19. REFERÊNCIAS.....	72
ANEXO I – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS.....	77
1. APRESENTAÇÃO	78
2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE.....	78
3. RESUMO EXECUTIVO.....	79
4. CONTEXTO.....	81
4.1 Objetivo do parecer	81
5. PERGUNTA DE PESQUISA	81
5.1 População	82
5.2 Intervenção	82
5.3 Comparador	82
5.4 Desfechos	83
5.5 Tipos de estudo	83
6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS	83
6.1 Termos de busca e bases de dados	83
6.2 Seleção de estudos.....	84
6.3 Caracterização dos estudos selecionados	85
6.4 Avaliação da qualidade metodológica	103
Análise de risco de viés das revisões sistemáticas	103
Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados	103
7. SÍNTESE DOS RESULTADOS	104
7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	104
7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	107
Eventos adversos gerais e graves.....	107
7.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	108
7.4 Avaliação da certeza da evidência	109
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	115
9. REFERÊNCIAS.....	116
ANEXO II - AVALIAÇÃO ECONÔMICA	123
1. APRESENTAÇÃO	124
2. CONFLITO DE INTERESSES	124
3. INTRODUÇÃO	125
4. MÉTODOS	125
4.1. População-alvo	126
4.2. Perspectiva	126

4.3. Comparador	126
4.4. Horizonte temporal	126
4.5. Taxa de desconto	126
4.6. Desfechos de saúde.....	126
4.6. Estimativa de recursos e custos	128
4.7. Modelo econômico	131
4.8. Análise de sensibilidade	132
5. RESULTADOS.....	133
6. LIMITAÇÕES	142
7. REFERÊNCIAS.....	142
ANEXO III – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	149
1. APRESENTAÇÃO	150
2. CONFLITO DE INTERESSES	150
3. INTRODUÇÃO	151
4. MÉTODOS.....	151
4.1. Perspectiva	151
4.2. Horizonte temporal	151
4.3. Cenário e comparadores	151
4.4. Custos de tratamento	151
4.5. População.....	151
4.6. <i>Market share</i>	153
4.7. Análise de sensibilidade	155
4.8. Pressupostos	156
5. RESULTADOS.....	156
6. LIMITAÇÕES	162
7. REFERÊNCIAS.....	163

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do ustekinumabe (UST) para o tratamento de doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave em pacientes com indicação de terapia biológica e com contraindicação, falha ou intolerância aos anti-TNF, no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do UST, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

Uma análise crítica foi também realizada a partir de uma demanda da empresa Janssen-Cilag Ltda. para incorporação do Stelara® (ustekinumabe) para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn moderada a grave, após falha ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ustequinumabe (UST).

Indicação: Doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS) e demanda externa da Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda do Brasil.

Introdução: A DC é uma doença inflamatória intestinal resultante da ativação imune inadequada da mucosa, caracterizada por períodos de manifestações agudas e remissões, o que torna o tratamento desta condição complexo. De forma geral, o tratamento inclui a fase de indução e em seguida uma fase de manutenção. Nos casos considerados moderados a graves, em ambas as fases, corticosteroides, azatioprina e metotrexato podem ser utilizados, a depender da resposta de cada paciente. No entanto, nos casos em que há contraindicação, falha ou intolerância ao tratamento, os anti-TNF e o UST (anti-interleucina 12/23) são os biológicos de escolha.

Pergunta: O UST é uma alternativa segura e eficaz para pacientes com DC ativa moderada a grave (1) com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF e (2) com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF? O demandante externo elaborou a seguinte pergunta de pesquisa: Stelara®(UST) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave, após falha ou contraindicados ao tratamento com terapias anti-TNF, em comparação com placebo + tratamento convencional?

Evidências clínicas: Foram incluídos 13 estudos, sendo seis Revisões Sistmáticas com meta-análise e sete Ensaios Clínicos Randomizados (ECRs). Dentre os efeitos desejáveis, o UST demonstrou superar o placebo para obtenção de resposta clínica e remissão clínica em pacientes com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. Contudo, UST não apresentou benefícios adicionais ao ser comparado com o adalimumabe (ADA), infliximabe (IFX) e certolizumabe (CZP). Com relação ao perfil de segurança, o UST se assemelhou a todos os comparadores. Foi encontrado um estudo abordando a melhora na qualidade de vida de pacientes com DC ativa moderada a grave em uso de UST comparado ao placebo. Ainda, é importante destacar que não foram encontrados estudos que abordassem o uso de UST para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF. Em geral, para todos os desfechos, a certeza da evidência foi considerada alta ao comparar UST com placebo. Já para os anti-TNFs, a avaliação da certeza geral da evidência, a partir das meta-análises em rede incluídas, revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança foram considerados com nível de confiança moderado. Na análise do demandante externo, os 6 estudos de fase 3 incluídos sugerem que o UST atende a uma necessidade médica atual não atendida, fornecendo uma opção de tratamento adicional para pacientes com DC ativa moderada a grave com um novo mecanismo de ação que pode induzir e manter a resposta e remissão clínica e, como consequência, melhorar a QVRS do paciente, ao mesmo tempo em que fornece um esquema de dosagem minimamente invasivo.

Avaliação econômica: Para análise de custo-efetividade, o UST foi comparado à terapia padrão (azatioprina, corticosteroide e metotrexato) em pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF e, comparado também, a ADA, CZP e IFX para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância a um anti-TNF. O modelo econômico da demanda interna foi composto por duas partes, sendo a primeira um modelo de árvore de decisão com 2 semanas de seguimento, para modelar a etapa de indução,

seguida por um modelo de Markov, com ciclos de 2 semanas, considerando um horizonte temporal *lifetime*, para modelar a fase de manutenção do tratamento. O modelo mostrou maior eficácia e maior custo total de tratamento com UST comparado a terapia padrão (R\$ 198.367,38/QALY e R\$ 280.170,43/remissão clínica) e UST comparado a ADA e CZP (RCEI de R\$56.733,30 e R\$ 60.783,61 por QALY e R\$ 392.587,42 e R\$ 25.311,25 por remissão clínica, respectivamente). Na comparação com IFX, UST apresentou maior efetividade e menor custo (-R\$ 153.545,35/QALY e -R\$ 66.217,02/remissão clínica). O demandante externo considerou como população elegível pacientes com DC ativa moderada a grave que falharam ao anti-TNF. O comparador escolhido então foi a terapia convencional, composta pelos medicamentos azatioprina, metilprednisolona, metotrexato e prednisona. O demandante externo também elaborou um modelo composto por duas partes, porém ambas as partes do modelo consideraram um ciclo de 4 semanas de seguimento, considerando um horizonte temporal *lifetime*, para modelar a fase de manutenção do tratamento. O demandante externo propõe um programa de solução logística para as doses de indução de UST, que serão oferecidas sem custos ao SUS. Com relação às doses de manutenção, o demandante optou por seguir com a comercialização ao SUS para DC das doses de 45 mg, atualmente já utilizadas para a indicação de psoríase no sistema público, com o mesmo preço unitário. A RCEI da incorporação de UST em comparação à terapia convencional para o desfecho em QALY foi de R\$ 125.765,47, com 0,71 QALYs ganhos.

Análise de impacto orçamentário: A estimativa da população elegível para uso da tecnologia em análise foi de 114 pacientes com DC moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF e de 5.223 indivíduos com DC moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância ao uso de anti-TNF. No cenário base, considerando um cenário conservador com difusão de 5% no primeiro ano, o impacto orçamentário incremental para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF é de R\$ 73.474,00 no primeiro ano e com a difusão chegando em 25% no quinto ano o impacto orçamentário foi de R\$ 618.818,00, o impacto orçamentário incremental acumulado ao longo dos 5 anos foi de R\$ 1.602.388,00. Já para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF, o cenário proposto assumiu uma incorporação de 2,5% no primeiro ano, chegando a 12,5% em 5 anos, com impacto orçamentário incremental de R\$2.150.525,00 no primeiro ano e de R\$ 11.320.249,00 no quinto ano, totalizando um impacto orçamentário acumulado de R\$ 33.420.663,00 em 5 anos. O demandante externo estimou que 1.263 pacientes com DC ativa moderada a grave que falharam ao anti-TNF como população elegível. O comparador escolhido então foi a terapia convencional, composta pelos medicamentos azatioprina, metilprednisolona, metotrexato e prednisona. A análise impacto orçamentário do demandante adotou um market share progressivo entre 20% e 80% nos 5 anos de análise. O impacto orçamentário acumulado em 5 anos foi de R\$ 120 milhões.

Recomendações internacionais: As agências *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), do Canadá; *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido; *Scottish Health Technologies Group* (SMC), da Escócia; *Haute Autorité de Santé* (HAS), da França; *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC), da Austrália, apresentam recomendações favoráveis para o uso de UST em pacientes com DC. Cabe destacar que a agência canadense recomenda o uso deste tratamento para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a imunomoduladores ou a um ou mais antagonistas do TNF-alfa ou que tiveram uma resposta inadequada, intolerância ou dependência demonstrada a corticosteroides. Enquanto o NICE e a SMC incluem também pacientes que apresentam contraindicações médicas para estas terapias.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas sete tecnologias potenciais para o tratamento de pacientes diagnosticados com doença de Crohn ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e contraindicação, falha ou intolerância a tratamentos prévios. Upadacitinibe é um inibidor

de JAK1, brazicumabe, guselcumabe, miriquizumabe e risanquizumabe são antagonistas da IL-23 e etrasimode e ozanimode, agonistas do receptor S1P1. Apenas upadacitinibe e risanquizumabe possuem registro para a indicação nas agências FDA e EMA.

Considerações finais: As evidências obtidas demonstraram que o UST superou o placebo, e foi semelhante aos demais anti-TNF avaliados, em relação a resposta clínica e remissão clínica em pacientes com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. No entanto, foi semelhante aos seus comparadores em relação à segurança. A certeza da evidência foi considerada alta ao comparar UST com placebo para todos os desfechos. Já para os anti-TNFs, a avaliação da certeza geral da evidência, a partir das meta-análises em rede incluídas, revela um nível de confiança moderado para todos os desfechos. Na avaliação econômica, o modelo foi composto pelo modelo árvore de decisão com 2 semanas de seguimento (etapa de indução) e modelo de Markov (fase de manutenção), com ciclos de 2 semanas, que mostraram maior eficácia e maior custo total de tratamento com UST comparado a terapia padrão (R\$ 198.367,38/QALY e R\$ 280.170,43/remissão clínica) e UST comparado a ADA e CZP (RCEI de R\$ 56.733,30 e R\$ 60.783,61 por QALY e R\$ 392.587,42 e R\$ 25.311,25 por remissão clínica, respectivamente). Na comparação com IFX, UST apresentou maior efetividade e menor custo (- R\$ 153.545,35/QALY e - R\$ 66.217,02/remissão clínica). A análise de impacto orçamentário apresentou o valor de aproximadamente R\$ 1,60 milhões em 5 anos, em um cenário conservador, para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF, e de R\$ 33,42 milhões em 5 anos, também em um cenário conservador, para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. O demandante externo avaliou o uso do UST comparado a placebo ou tratamento convencional e teve resultados semelhantes em benefícios clínicos e segurança aos descritos pelo NATS parecerista. A avaliação econômica e a análise de impacto orçamentário apresentam diferenças significativas em relação à demanda interna, resultando em um RCEI de R\$ 125.765,47, com 0,71 QALYs ganhos e um impacto orçamentário acumulado em 5 anos de R\$ 120 milhões.

Perspectiva do paciente: Foi aberta Chamada Pública nº 23/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente durante o período de 13/07/2023 a 23/07/2023 e 100 pessoas se inscreveram. A indicação dos representantes titular e suplente foi definida por sorteio, realizado em plataforma on-line e disponibilizado o link para os inscritos acompanharem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado posteriormente a todos os inscritos. Durante seu relato, a representante pontuou que o ustekinumabe contribuiu para a controle dos sintomas, para a remissão da doença e teve impactos positivos na sua qualidade de vida. Atualmente está bem, assintomática e segue utilizando o medicamento.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 123ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de outubro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do ustekinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave, considerando o alto custo incremental da tecnologia.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 47/2023 foi realizada entre os dias 01/11/2023 e 20/11/2023. Foram recebidas 1.235 contribuições, sendo 505 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 730 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Dentre estas, 100% das contribuições expressaram discordância em relação à recomendação preliminar da Conitec. Os participantes relataram necessidade dessa tecnologia como uma alternativa terapêutica e com diferente mecanismo de ação na falha ou intolerância aos medicamentos disponíveis no PCDT, da classe dos anti-TNF. Ainda, citaram a existência de inequidade de acesso entre sistema público e privado e entre as tecnologias disponíveis para outras doenças. A empresa fabricante enviou contribuição com diminuição do custo do frasco de 45 mg, além de oferecer sem custo a dose de indução. Sendo assim, foram realizadas novas análises econômicas, para a comparação da

razão custo-efetividade incremental (RCEI) e o impacto orçamentário, considerando a redução do custo do tratamento (de R\$ 3.208,84 para R\$ 3.054,84) (análise 1) e a isenção do custo de indução associado a redução do custo do tratamento (análise 2). Ao comparar ustequinumabe *versus* a terapia padrão para indivíduos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contra-indicação aos anti-TNF, houve redução do RCEI e redução do impacto orçamentário de 4,5% e 12,6% na análise 1 e 2, respectivamente. Ao comparar ustequinumabe *versus* os demais anti-TNF também houve redução do RCEI por QALY ganho e remissão clínica evitada e o impacto reduziu 7,0% e 19,7% na análise 1 e 2, respectivamente.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 125ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 06 de dezembro de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do ustequinumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Após os esclarecimentos feitos pelo demandante e pelo especialista e a apresentação das contribuições de consulta pública, o Comitê entendeu que existe uma necessidade médica não atendida e que o ustequinumabe apresenta benefícios clínicos claros à população de interesse. Apesar do desconto modesto oferecido pela empresa, os parâmetros de custo-efetividade estão dentro do limiar de custo-efetividade proposto pela Conitec. Destacou-se, entretanto, que a incorporação está condicionada à doação da dose de indução, com potencial revisão da proposta comercial junto à empresa caso não seja possível sua efetivação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 861/2023.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ustequinumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União número 16, Seção 1, página 63, em 23 de janeiro de 2024.

Considerações adicionais sobre a análise econômica: Após a incorporação do ustequinumabe para o tratamento da Doença de Crohn ativa moderada a grave no SUS, o medicamento foi pactuado no Grupo 1A do CEAF, com aquisição centralizada pelo Ministério da Saúde. Durante o processo de implementação, as tratativas para formalizar a doação das doses de indução foram inviabilizadas, uma vez que a empresa Janssen esclareceu tratar-se de um arranjo comercial com desconto integral, e não de uma doação. Diante disso, foi apresentada nova proposta com descontos de 97% para a dose de indução e 78,4% para a de manutenção. Utilizando os valores apresentados na redução de preços, foram realizadas novas inferências no modelo econômico apresentado anteriormente. Neste aspecto destaca-se que no transcorrer de 2 anos, houve reduções de preços de outros medicamentos que eram comparadores dentro do modelo econômico, bem como observou-se que a população no primeiro ano da incorporação seria maior, uma vez que a base de dados é a projeção populacional do IBGE que também foi progressiva. A atualização da análise econômica considerou esses novos valores, obtendo um custo anual médio de cerca de R\$ 22 mil por paciente e um ICER de R\$ 58.844,56/QALY, com moderada incerteza, uma vez que desde a submissão inicial outra empresa obteve registro do medicamento em questão, podendo assim ocasionar ofertas com preços menores durante o processo licitatório e consequentemente resultados mais econômicos nas análises.

Recomendação final da Conitec: Ao segundo dia do mês de outubro de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 145ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram por unanimidade recomendar a manutenção da incorporação do ustequinumabe para o tratamento da doença de Crohn ativa a moderada a grave, conforme PCDT. Os fatores que motivaram a decisão foram relacionados a queda de preços de oferta, melhora em resultados econômicos e necessária celeridade de oferta do medicamento ao SUS devido aos atrasos administrativos para incorporação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 1025/2025.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	Frasco c/ 0,5 mL (45 mg): R\$ 12.744,13 (PMVG 18%) Frasco ampola c/ 26 mL (130 mg): R\$ 36.816,32 (PMVG 18%)
Preço final proposto para incorporação	Frasco c/ 0,5 mL (45 mg): 2.748,40 Frasco ampola c/ 26 mL (130 mg): R\$1.215,00
Desconto sobre preço CMED	76% para indução e 78,4% para manutenção
Custo de tratamento por paciente	Cenário com redução de custo do tratamento de manutenção - de R\$ 3.208,84 para R\$ 3.054,84 (análise 1): Ano 1 (paciente com peso médio de 70 kg - considerando 8 semanas de fase de indução e demais semanas com fase de manutenção): R\$ 21.889,44/ano Demais anos (paciente com peso médio de 70 kg – considerando somente custo de fase de manutenção): R\$ 23.636,24/ano
RCEI final	R\$58.844,56/QALY
População estimada	UST vs. Terapia Padrão: 1º Ano – 114 5º Ano – 120 UST vs. Anti-TNFs 1º Ano – 5.223 5º Ano – 5.499
Impacto orçamentário	UST para falha anti-TNG 1º Ano – R\$ 4.061.304,00 5º Ano – R\$ 21.378.486 UST para contraindicação ao anti-TNF 1º Ano – R\$ 10.618.665 5º Ano – R\$ 55896.086

COMPÊNDIO ECONÔMICO de 2023	
Preço CMED	Frasco c/ 0,5 mL (45 mg): R\$ 12.744,13 (PMVG 18%) Frasco ampola c/ 26 mL (130 mg): R\$ 36.816,32 (PMVG 18%)

Preço final proposto para incorporação	Frasco c/ 0,5 mL (45 mg): 3.054,84 Frasco ampola c/ 26 mL (130 mg): Custo Zero
Desconto sobre preço CMED	Frasco c/ 0,5 mL (45 mg): 76,04% Frasco ampola c/ 26 mL (130 mg): 100%
Custo de tratamento por paciente	<p>Cenário com redução de custo do tratamento de manutenção - de R\$ 3.208,84 para R\$ 3.054,84 (análise 1): Ano 1 (paciente com peso médio de 70 kg - considerando 8 semanas de fase de indução e demais semanas com fase de manutenção): R\$ 84.721,47/ano Demais anos (paciente com peso médio de 70 kg – considerando somente custo de fase de manutenção): R\$ 36.658,08/ano</p> <p>Cenário com redução de custo do tratamento de manutenção - de R\$ 3.208,84 para R\$ 3.054,84 e com custo de indução fornecido pela indústria (análise 2): Ano 1 (paciente com peso médio de 70 kg - considerando 8 semanas de fase de indução e demais semanas com fase de manutenção): R\$ 30.548,30/ano Demais anos (paciente com peso médio de 70 kg – considerando somente custo de fase de manutenção): R\$ 36.658,08/ano</p>
RCEI final	<p>Cenário com redução de custo do tratamento de manutenção - de R\$ 3.208,84 para R\$ 3.054,84 (análise 1): UST vs. Terapia Padrão: RCEI/QALY: R\$ 189.485,81 RCEI/Remissão Clínica: R\$ 267.626,28</p> <p>UST vs. ADA RCEI/QALY: R\$53.124,16 RCEI/Remissão Clínica: R\$ 367.612,62</p> <p>UST vs. CZP RCEI/QALY: R\$ 54.339,78 RCEI/Remissão Clínica: R\$ 23.390,03</p> <p>UST vs. IFX RCEI/QALY: -R\$ 170.042,53</p>

	<p>RCEI/Remissão Clínica: -R\$ 73.331,49</p> <p>Cenário com redução de custo do tratamento de manutenção - de R\$ 3.208,84 para R\$ 3.054,84 e com custo de indução fornecido pela indústria (análise 2):</p> <p>UST vs. Terapia Padrão: RCEI/QALY: R\$ 173.458,28 RCEI/Remissão Clínica: R\$ 244.989,28</p> <p>UST vs. ADA RCEI/QALY: R\$ 46.612,97 RCEI/Remissão Clínica: R\$ 322.556,02</p> <p>UST vs. CZP RCEI/QALY: R\$ 47.835,58 RCEI/Remissão Clínica: R\$ 19.919,49</p> <p>UST vs. IFX RCEI/QALY: -R\$ 199.807,95 RCEI/Remissão Clínica: -R\$ 86.167,94</p>
População estimada	<p>UST vs. Terapia Padrão: 1º Ano – 114 5º Ano – 120</p> <p>UST vs. Anti-TNFs 1º Ano – 5.223 5º Ano – 5.499</p>
Impacto Orçamentário	<p>Cenário com redução de custo do tratamento de manutenção - de R\$ 3.208,84 para R\$ 3.054,84 (análise 1):</p> <p>UST vs. Terapia Padrão: 1º Ano – R\$ 1.999.819,00 5º Ano – R\$ 10.526.939,00</p> <p>UST vs. Anti-TNFs 1º Ano – R\$ 70.184,00 5º Ano – R\$ 591.111,00</p>

Cenário com redução de custo do tratamento de manutenção - de R\$ 3.208,84 para R\$ 3.054,84 e com custo de indução fornecido pela indústria (análise 2):

UST vs. Terapia Padrão:

1º Ano – R\$ 64.247,00

5º Ano – R\$ 541.113,00

UST vs. Anti-TNFs

1º Ano – R\$ 1.727.731,00

5º Ano – R\$ 9.094.682,00

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) resultante da ativação imune inadequada da mucosa, sem etiologia conhecida. É caracterizada como uma doença crônica e sem cura, sendo suas principais características a presença de lesões salteadas, assimétricas, transmurais ou granulomatosas ao longo do íleo, cólon e região perianal, permitindo que ela se apresente sob três formas: inflamatória, fistulosa e fibroestenosante (Figura 1) (1). Por ser uma doença inflamatória crônica e sem cura, a história natural da DC é marcada por períodos de manifestações agudas e de remissões e, portanto, o seu manejo consiste em abordagens terapêuticas com o objetivo principal de induzir e manter o controle sintomático, além de melhorar a qualidade de vida, minimizando complicações a curto e longo prazo (1). As abordagens terapêuticas mais recentes incluem a indução e manutenção da cicatrização histológica da mucosa, possibilitando uma mudança da história natural da DC (2).

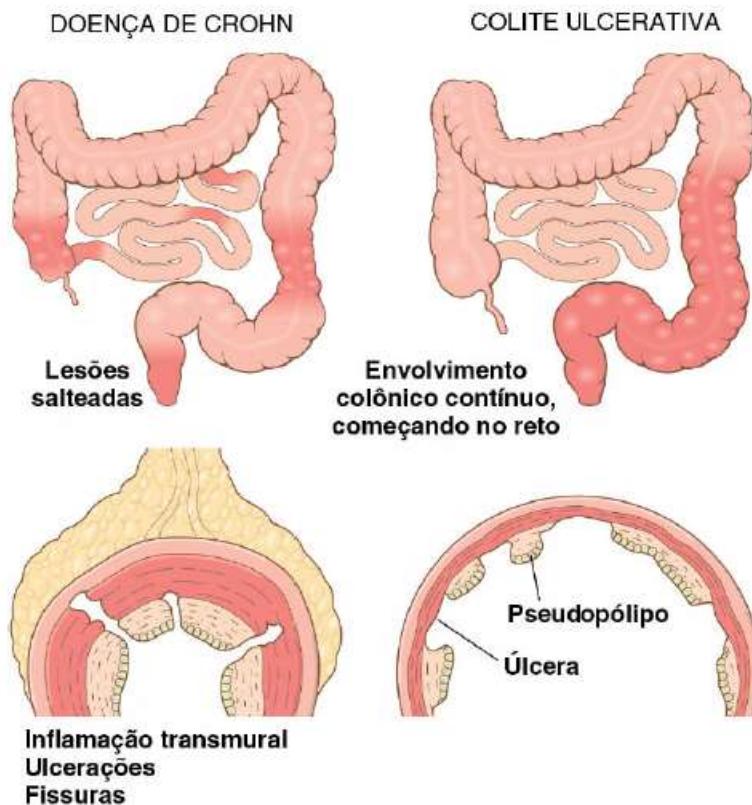


Figura 1. Doença inflamatória intestinal.

Fonte: Patologia básica – Robbins – 9º edição. Pág. 587 (3)

Por apresentar uma boa correlação com o Índice de Atividade da DC (IADC) - padrão-ouro na classificação dos estágios da doença (4) - o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB)(5), apresentado no Quadro 1, é empregado com o objetivo de diferenciar a doença ativa da doença em remissão. As correlações com o IADC mostram que uma resposta clínica significativa (redução no IADC igual ou superior a 100 pontos), equivale a uma redução de ≥ 3 pontos na escala IHB, enquanto que a remissão clínica ($\text{IADC} \leq 150$ pontos) equivale a uma redução de ≤ 4 pontos nesse segundo índice (4).

Quadro 1. Índice de Harvey-Bradshaw para a classificação da Doença de Crohn

Variável	Descrição	Escore
A	Bem-estar geral	0 = muito bem 1 = levemente comprometido 2 = ruim 3 = muito ruim 4 péssimo
B	Dor abdominal (dia anterior)	0 = nenhuma 1 = leve 2 = moderada 3 = intensa
C	Número de evacuações líquidas por dia (dia anterior)	1 por evacuação
D	Massa abdominal	0 = ausente 1 = duvidosa 2 = definida 3 = definida e dolorosa
E	Complicações	1 por item: Dor nas articulações Inflamação ocular (Uveíte) Eritema nodoso Úlceras aftosas Pioderma gangrenoso Fissura anal Nova fístula Abscesso
Total	Soma dos escores das variáveis A B	Interpretação: Remissão: <5 Doença Leve: 5 a 7 Doença Moderada: 8 a 16 Doença Grave: >16

Fonte: Adaptado de Harvey-Bradshaw (1980) (5).

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn (PCDT-DC) publicado pelo Ministério da Saúde (MS) em 2017 (6,7), o manejo dos pacientes com DC ocorre em função da gravidade da doença (Quadro 2). Os pacientes sem sintomas e sem uso de corticosteroides são considerados pacientes em “remissão sintomática”, enquanto aqueles que necessitam de corticosteroides para seguirem assintomáticos são considerados “corticodependentes”, um vez que não estão, necessariamente, em remissão e ainda estão sujeitos à toxicidade do tratamento prolongado (6).

Quadro 2. Classificação e manejo dos pacientes com DC:

IHB	Classificação	Manejo e características
5 a 7	Pacientes com doença leve	Costumam ser atendidos ambulatorialmente. Toleram bem a alimentação, apresentam-se bem hidratados e sem perda de peso superior a 10%. Podem apresentar sinais de toxicidade, massas dolorosas à palpação ou sinais de obstrução intestinal.
≥ 8	Pacientes com doença moderada a grave	Sujeitos a atendimento hospitalar. Usualmente em estado geral bastante comprometido, podendo apresentar um ou mais dos seguintes sintomas: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3 ou mais evacuações por dia).
> 8	Pacientes com manifestações graves/fulminantes	Necessitam atendimento hospitalar. São aqueles que não alcançaram sucesso com o tratamento ambulatorial e/ou apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais obstrutivos intestinais, de caquexia, de irritação peritoneal ou presença de abscessos intra-abdominais.

Fonte: Adaptado do PCDT-DC (6).

Nota: IHB: Índice de Harvey-Bradshaw

Tanto a classificação da doença, quanto o seu manejo são de suma importância para um melhor resultado terapêutico e prognóstico (7).

De maneira geral, o diagnóstico das DII é alcançado a partir de uma avaliação combinada das características clínicas com achados endoscópicos, histopatológicos, laboratoriais e de imagem. O diagnóstico da DC pode ser difícil devido à heterogeneidade das manifestações clínicas e da semelhança dos sintomas com os da retocolite ulcerativa (RCU), o que demanda uma avaliação endoscópica bem detalhada e a diferenciação destas condições.

Em relação às características clínicas, os sinais mais comuns observados em pacientes com DC incluem febre, palidez, caquexia, massas abdominais, fístulas e fissuras perianais. Além disto, os sintomas mais comuns observados no momento do diagnóstico são: diarreia seguida por sangramento, perda de peso e dor abdominal (6).

Apesar de haver necessidade de investigação mais aprofundada, visando compreender a localização e a extensão da DC, a confirmação diagnóstica por meio da realização da ileocolonoscopia está bem estabelecida (8,9). As características endoscópicas da DC são as lesões salteadas com distribuição irregular da inflamação. As úlceras, quando presentes, costumam ser longitudinais e presentes tanto no íleo quanto no cólon (10).

Além da ileocolonoscopia, técnicas radiológicas como ressonância magnética e tomografia computadorizada podem ser úteis, principalmente na presença de lesões leves. O uso de cápsulas endoscópicas e enteroscopias é aconselhável para alguns pacientes, quando há sintomas característicos e falha no diagnóstico radiológico (11).

Ademais, as análises laboratoriais contribuem na avaliação de sinais de resposta inflamatória aguda e/ou crônica, presença de anemia e sinais de desnutrição ou má absorção intestinal. Para isso, as investigações iniciais podem envolver hemograma completo, proteína-c reativa (PCR), calprotectina fecal (CF), velocidade de hemossedimentação (VHS) e lactoferrina. A PCR e a VHS são substitutos padrão da resposta de fase aguda à inflamação, sendo que a PCR correlaciona-se com alterações na atividade inflamatória devido à sua meia-vida curta de 19 h (12). O mesmo é válido para a CF e lactoferrina, com destaque para a CF devido a sua capacidade preditiva em decidir qual paciente deve ser submetido a uma investigação endoscópica (12,13).

Atualmente estão disponíveis no SUS: ileocolonoscopia, ressonância magnética, tomografia computadorizada e exames laboratoriais, como hemograma, PCR e VHS (14).

A Apresentada sob três formas - inflamatória, fistulosa e fibrostenosante - é comumente diagnosticada entre adolescentes e adultos jovens(6,7) . A DC apresenta uma incidência global média de 3 a 20 novos casos por 100.000 habitantes/ano, sendo frequentemente observada nos países da América do Norte e Europa Ocidental, com um volume crescente de novos casos na Ásia e América do Sul (16,17). No Brasil, em um período de 10 anos (2005 – 2015), um crescimento de aproximadamente 60% na incidência e na prevalência da DC foi registrado no estado de São Paulo (18,19). Em 2005, a incidência estimada era de 3,5 novos casos por 100.000 habitantes/ano com prevalência de 14,8 casos por 100.000 habitantes (18) e, em 2015, passou para 5,48 casos novos por 100.000 habitantes/ano e 24,3 casos/100.000 habitantes (19), respectivamente.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento da DC é complexo e deve levar em consideração o local, a atividade e as manifestações da doença, sendo aconselhável o diagnóstico confirmatório da atividade da doença antes de iniciar ou alterar qualquer conduta terapêutica (20).

A escolha do tratamento farmacológico deve considerar os seguintes fatores:

- A relação risco benefício entre a eficácia e os potenciais efeitos adversos do medicamento;
- Resposta prévia ao tratamento;
- Presença de manifestações ou complicações extra intestinais.

Em alguns casos, pode ser necessário intervenções cirúrgicas para tratar obstruções e complicações supurativas.

4.2.1 Abordagem terapêutica conforme o PCDT

Tratamento inicial de indução da remissão da DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave

Comumente é iniciado com corticosteroides (prednisona ou metilprednisolona). Pode ser realizado com prednisona, na dose de 40 a 60 mg/dia, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso. Após a melhora dos sintomas (7 a 28 dias), a dose da prednisona deve ser lentamente diminuída (6). Em caso de impossibilidade de redução das doses de corticosteroides sem que haja recidiva dos sintomas, principalmente nos corticodependentes, o uso da azatioprina é uma opção.

A azatioprina, na dose 2,0 a 2,5 mg/kg/dia em dose única, é eficaz tanto na indução da remissão como em sua manutenção, principalmente após a decima sétima semana de uso (6). Para aqueles casos em que não haja resposta inicial com o uso de azatioprina em monoterapia, é aconselhável a associação ao alopurinol (6).

Para os pacientes corticodependentes com histórico de hipersensibilidade ou reação adversa a azatioprina, o metotrexato administrado via intramuscular uma vez por semana é uma boa opção (6).

Para pacientes com IHB ≥ 8 que após 6 semanas de tratamento com corticosteroídes, azatioprina ou metotrexato não apresentarem resposta clínica significativa ou, até mesmo, para aqueles que apresentam contraindicação ou intolerância aos tratamentos anteriores, a terapia de indução com anti-TNF pode ser considerada [infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6), adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2) ou certolizumabe pegol (400 mg nas semanas 0, 2 e 4)]. No entanto, a terapia deve ser suspensa se, após 2 doses, não ocorrer resposta (redução de 3 pontos no IHB). Caso haja evidência de doença ativa, determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação ou por achados endoscópicos, o tratamento com anti-TNF pode ser continuado (5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas, 40 mg de adalimumabe a cada 2 semanas ou 400 mg de certolizumabe pegol a cada 4 semanas) e reavaliado a cada 12 meses (6).

Tratamento de manutenção da DC em remissão após o tratamento medicamentoso de indução

Para os pacientes que obtiveram sucesso na indução da remissão, o tratamento de manutenção é recomendado.

Para os pacientes que obtiveram a remissão com o uso de corticosteroídes, o uso de azatioprina (2,0 - 2,5 mg/kg/dia) é recomendado na fase de manutenção. Para aqueles que obtiveram indução da remissão com o uso de terapia anti-TNF, o uso de azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia) ou metotrexato IM (15 a 25 mg/semana) é recomendado na fase de manutenção.

Para os pacientes que na fase de manutenção apresentaram progressão da doença, mesmo em uso de azatioprina e metotrexato, o uso de infliximabe (5 mg/Kg/dia a cada 8 semanas) ou adalimumabe (40 mg a cada 2 semanas) ou certolizumabe pegol (400 mg a cada 4 semanas) é recomendado, com o uso desses anti-TNF até a falha do tratamento e a necessidade de reavaliação do tratamento a cada 12 meses. Além da efetividade na manutenção da remissão clínica, a reavaliação da terapia anti-TNF deve considerar os riscos de efeitos adversos, relacionados à manutenção do tratamento e os riscos de recaídas, relacionados à interrupção do tratamento.

Os principais benefícios esperados com o tratamento farmacológico da DC moderada a grave refletem-se na remissão dos sintomas (IHB ≤ 4 ou IADC < 150) em pacientes com doença ativa e na manutenção da remissão por pelo menos seis meses. Dessa maneira, acredita-se ser possível reduzir o número das taxas de hospitalização, necessidade de cirurgia, além de proporcionar melhora na qualidade de vida dos pacientes.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O UST é um anticorpo monoclonal IgG1kappa completamente humano que se liga com especificidade à subunidade compartilhada proteica p40 das citocinas humanas interleucina (IL)-12 e IL-23. O UST inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas impedindo que a p40 se ligue ao receptor proteico IL-12Rbeta1, expresso na superfície das células do sistema imunológico. O UST não se liga à IL-12 nem à IL-23, já ligadas aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que UST contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células expressando receptores de IL-12 e/ou IL-23 (30). A descrição técnica do UST é apresentada no Quadro 3.

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Ustequinumabe (UST)
Nome comercial	Stelara®
Apresentação	<ul style="list-style-type: none">• Solução injetável de UST 45 mg/0,5 mL em embalagem com 1 frasco-ampola ou seringa preenchida.• Solução injetável de UST 90 mg/1,0 mL em embalagem com 1 frasco-ampola ou seringa preenchida.• Solução injetável de UST 130 mg/26 mL para infusão intravenosa em embalagem com 1 frasco-ampola.
Detentor do registro	Janssen-cilag farmacêutica Itda
Fabricante	Janssen-cilag farmacêutica Itda
Indicação aprovada na	Indicado para o tratamento de pacientes adultos com DC ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada,

Anvisa	perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias.
Indicação proposta	Tratamento de pacientes adultos com DC ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias.
Posologia e Forma de Administração	<p>- Tratamento inicial: Deve ser iniciado com uma única dose de UST intravenosa, ajustada com base no peso corporal.</p> <p>≤ 55 Kg: 260 mg = 2 frascos > 55 Kg a ≤ 85 Kg: 390 mg = 3 frascos > 85 Kg: 520 mg = 4 frascos Dose recomendada: aproximadamente 6 mg/kg</p> <p>- Tratamento de manutenção: A primeira administração subcutânea de 90 mg de UST deve ocorrer na Semana 8 após a administração da dose de indução intravenosa. Depois disso, recomenda-se a administração a cada 12 semanas. Os pacientes que não apresentarem resposta adequada nas 8 semanas após a primeira dose subcutânea, podem receber uma segunda dose subcutânea. Os pacientes que perderem a resposta na dosagem a cada 12 semanas podem se beneficiar de um aumento na frequência de dosagem a cada 8 semanas. Os pacientes podem receber posteriormente a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas de acordo com o julgamento clínico. Se o tratamento for interrompido, a retomada do tratamento com a dose subcutânea a cada 8 semanas é segura e eficaz. Em pacientes que respondem ao tratamento com UST, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com o padrão de tratamento.</p>
Patente	O pedido PI 0113109-5 foi concedido, porém, expirou em 07/08/2021. O pedido PI 0515858-3 foi depositado em 20/12/2005 e se encontra indeferido. Ou seja, o produto não está protegido por patente.

Fonte: Bula do UST (30); Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Contraindicações: Hipersensibilidade grave ao UST ou a qualquer um dos excipientes.

Cuidados e Precauções: Não deveria ser administrado a pacientes com infecções ativas clinicamente importantes e exige cautela ao ser administrado a pacientes com infecções crônicas ou histórico de infecção recorrente. Os pacientes que recebem UST, devem ser monitorados para sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento. Não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. Todos os pacientes, em particular aqueles com idade superior a 60 anos, com histórico de tratamento prolongado com imunossupressores ou aqueles com um histórico de tratamento PUVA, devem ser monitorados para o aparecimento de câncer de pele não-melanoma. Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais de microrganismos vivos não sejam administradas concomitantemente com o UST. Pode aumentar o risco de infecções e reativar infecções latentes; pode ativar focos primários de tuberculose.

Eventos adversos: As reações adversas aqui apresentadas, são lidas como os eventos adversos considerados razoavelmente associados ao UST, com base na avaliação abrangente de 14 estudos de fase 2 e 3 envolvendo o medicamento Stelera®. **Reação mais comum (> 5%):** nasofaringite e cefaléia; **Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):** Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite. Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaleia. Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dor na orofaringe. Distúrbios gastrintestinais: diarreia, náusea, vômitos. Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: prurido. Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: lombalgia, mialgia, artralgia. Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação. **Reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$):** Infecções e infestações: celulite, infecção dentária, herpes zoster, infecção viral do trato respiratório superior, infecção micótica vulvovaginal. Distúrbios psiquiátricos: depressão. Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: congestão nasal. Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: acne. Distúrbios gerais e condições no local da administração: reações no local da aplicação (incluindo hemorragia, hematoma, infiltração, inchaço e prurido), astenia.

5. 1 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS) (31), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (32). Foram considerados os menores preços de compras públicas, preferencialmente os praticados em pregões, bem como o preço do UST sugerido para incorporação pelo demandante externo na proposta submetida à avaliação da Conitec (Quadro 4).

O tratamento é composto por uma fase de indução e uma fase de manutenção. A fase de indução compreende a administração de UST 6 mg/kg por via EV. A fase de manutenção consiste na administração de UST 90 mg via subcutânea na 8º semana após a dose EV, seguindo para a administração de UST 90 mg via subcutânea a cada 12 semanas.

Quadro 4. Preço da tecnologia

Medicamento	Preço por frasco proposto pelo demandante	PMVG ²	Preço por frasco praticado em compras públicas ³
Frasco ampola c/ 26 mL (130 mg)	R\$ 0 (zero)	R\$ 36.816,32	R\$ 18.057,69
Frasco ampola c/ 0,5 mL (45 mg)	R\$ 3.208,84	R\$ 10.450,19	R\$ 3.208,85

1 Em demanda enviada à Conitec, a fabricante do medicamento propõe um programa de solução logística para as doses de indução de ustekinumabe, oferecendo-as sem custos ao SUS. No entanto, para os estudos econômicos do presente parecer, foi considerado o preço unitário de menor valor das compras realizadas nos últimos 18 meses, via Banco de Preços em Saúde (BPS) para as doses de indução.

2 Tabela CMED publicada em 12/09/2023; Foi considerado o PMVG de 18% para a apresentação de 26mL (130mg) e 0% para a apresentação de 0,5 mL (45mg), pois esta foi incluída no Convênio ICMS 97/21, vigente a partir de 1º de janeiro de 2022

3 Preço unitário de menor valor das compras realizadas nos últimos 18 meses, via BPS; Para o frasco ampola c/ 0,5 mL (45mg) foi utilizado o preço praticado na compra do Departamento de Logística em Saúde, que corresponde ao preço proposto pelo demandante para incorporação

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Segundo o PCDT de DC, pacientes que não apresentam indução de resposta com o tratamento convencional (azatioprina, corticosteroides ou metrotrexato) tem indicação para tratamento com terapia biológica, porém se o paciente apresentar falha ou intolerância aos anti-TNFs disponíveis no SUS (ADA, IFX e CZP) este encontrará-se desassistido (7). Nesse cenário, a fim de verificar a eficácia e segurança do UST na DC ativa moderada a grave foi elaborada

a seguinte pergunta: O UST é uma alternativa segura e eficaz para pacientes com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e contraindicação, falha ou intolerância aos anti-TNF?

As perguntas de pesquisa estruturadas de acordo com o acrônimo PICOS (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]), podem ser visualizados no Quadro 5 e 6:

Quadro 5. Pergunta PICO1 (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]).

População	Pacientes com doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF.
Intervenção (tecnologia)	Ustequinumabe (UST).
Comparador	Azatioprina, corticosteroides, metotrexato e placebo.
Desfechos (Outcomes)	Remissão clínica; Eventos adversos; Qualidade de vida.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas.

Quadro 6. Pergunta PICO2 (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]).

População	Pacientes com doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância a um anti-TNF.
Intervenção (tecnologia)	Ustequinumabe (UST).
Comparador	Adalimumabe (ADA), certolizumabe pegol (CZP), infliximabe (IFX) e placebo.
Desfechos (Outcomes)	Remissão clínica; Eventos adversos; Qualidade de vida.

Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas.
-----------------------	--

A busca foi realizada nas bases de dados Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library, resultando em 385, 1.668 e 276 referências, respectivamente, totalizando 2.329 publicações, das quais, após a remoção dos duplicados, 1570 foram triados e, destes, 110 foram incluídos para leitura na íntegra. Resultaram os 13 estudos, incluídos nesta revisão, sendo 6 revisões sistemáticas (RS) e 7 ensaios clínicos randomizados (ECRs). Das 6 RS, 2 compararam UST com placebo e 3 compararam com outros medicamentos anti-TNF e 1 comparou tanto com placebo quanto para outros anti-TNF. Em relação aos ECRs, todos compararam UST com placebo.

Todos os desfechos avaliados a seguir podem ser considerados clinicamente relevantes para o paciente, por se tratar de desfechos finais.

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Resposta clínica

Dois ECR e quatro RS relataram este desfecho para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância a anti-TNF. Três RS e sete ECR compararam UST com placebo. Em geral, nota-se que a maior parte das RS e dos ECRs (21–26) demonstraram haver uma melhora significativa com o uso de UST ao comparar com placebo. Além disso, ao comparar o UST com o placebo nos ECRs (23–25), a certeza da evidência é alta, evidenciando e confirmando os benefícios do tratamento com UST e para pacientes com DC ativa moderada a grave.

A comparação entre ADA ou CZP com UST (26,27) obteve certeza da evidência moderada, o que pode ser justificado devido às comparações indiretas apresentadas na meta-análise. Neste caso Pagnini et al (27) comparou o UST com ADA, CZP e IFX enquanto o Singh et al (26) comparou com ADA e vedolizumabe. Para todas estas comparações não houve diferença significativa entre as tecnologias avaliadas. Na análise por SUCRA conduzida por Pagnini et al (27), o UST (63,6%) foi superior ao ADA (54,2%), CZP (36,1%) e placebo (12,5%).

Além disso, no estudo de Kawalec et al, 2017 (21) foram realizadas subanálises de acordo com os pacientes, evidenciando a superioridade do UST ao placebo para pacientes refratários ao tratamento com anti-TNF, não respondedores secundários, intolerantes a terapia TNF e que falharam ao tratamento prévio a anti-TNF.

Para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF, não foram localizados estudos que abordassem este desfecho.

Remissão clínica

Dois ECR e quatro RS abordaram este desfecho de remissão clínica para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância a anti-TNF – ADA, CZP ou IFX. Por meio das RS incluídas, nota-se que três estudos evidenciaram uma melhora comparado a placebo (22,26,27), estando de acordo com os dados obtidos nos ECR de Sandborn et al, 2012 (23) e Feagan et al, 2016 (25).

Com base na meta-análise indireta de Pagnini et al, 2018 (27) e Singh et al, 2018 (26) , observa-se que o UST foi similar a ADA, CZP e IFX. Cabe destacar que não foram incluídos estudos que contemplavam o desfecho de remissão clínica para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF.

A certeza da evidência foi considerada alta ao comparar UST com placebo e moderada ao comparar com ADA, CZP e IFX para este desfecho.

6.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos gerais e graves

A maioria dos estudos avaliou a ocorrência de eventos adversos (EA) gerais e graves para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. Em geral, para ambos os desfechos não houve diferença entre UST e os seguintes comparadores: placebo (EA gerais: (24,25), EA sérios: (23–25)), ADA (EA gerais: (28) e EA sérios: (28)) e CZP (EA gerais: (28) e EA sérios: (28)). Não foram encontrados estudos que abordaram estes desfechos para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF.

Para os desfechos eventos adversos gerais e sérios: a Certeza da evidência foi considerada alta ao comparar UST com placebo e moderada ao comparar com ADA e CZP. A comparação entre ADA ou CZP (27) obteve certeza da evidência como moderada, devido às comparações indiretas apresentadas na meta-análise.

6.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

São claros os benefícios em relação à resposta clínica e remissão clínica ao comparar o UST ao placebo, no entanto não foram observados benefícios adicionais quando comparado à outras tecnologias atualmente disponíveis, tais como ADA, IFX e CZP. Além disto, o perfil de segurança foi semelhante quando comparado tanto ao placebo quanto aos demais anti-TNF ADA, IFX e CZP.

Apesar do UST não ter apresentado vantagens em relação aos anti-TNF comparados nos desfechos de resposta clínica, remissão clínica e segurança, um estudo evidenciou a melhora na qualidade de vida desses pacientes, fato que deve ser levado em consideração na escolha do medicamento para o tratamento da DC. Sendo assim, o UST apresenta-se como uma boa opção terapêutica para pacientes com DC moderada a grave com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF.

É importante destacar que não foram encontrados estudos que abordassem o uso da tecnologia UST para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF.

6.4 Avaliação do risco de viés

Foram avaliadas seis RS utilizando a ferramenta AMSTAR 2 (29). A qualidade metodológica nos resultados das RS incluídas foi classificada na sua maioria como criticamente baixa (50%), seguida de moderada (33%) e alta (17%). A qualidade metodológica, na sua maioria, criticamente baixa pode ser explicada devido aos resultados reportados nos domínios considerados críticos (1, 4, 7, 9, 11, 13 e 15).

Foram avaliados cinco ECR utilizando a ferramenta Rob 2.0. Em geral, todos os estudos apresentaram baixo risco de viés.

6.5 Certeza geral das evidências (GRADE)

A certeza da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE para os desfechos de resposta clínica, remissão clínica e EAs gerais e graves. Em geral, para todos os desfechos, a força da evidência foi considerada alta ao comparar UST com placebo (Tabela 1). Já para os demais comparadores, a avaliação da certeza geral da evidência por meio do GRADE, a partir das meta-análises em rede incluídas, revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança foram considerados com nível de confiança moderado, devido à presença apenas de comparação indireta entre a tecnologia UST e ADA (

Tabela 2), CZP (

Tabela 3) e IFX (Tabela 4).

Tabela 1. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE para a comparação ustequinumabe e placebo

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	UST	Placebo	Relativo (95% CI)		
Resposta Clínica											
3	ECR (UNITI-1, UNITI-2) 1) Sandborn et al, 2012 (23) 2) Feagan et al, 2016 (25) CERTIFI 3) Sandborn et al, 2008 (24)	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	n	1 e 2) <u>UNITI-1:</u> 494 <u>UNITI-2:</u> 418 3) 53	1 e 2) <u>UNITI-1:</u> 249 <u>UNITI-2:</u> 210 3) 51	1) 69,4% vs 42,5%, p=0,001 2) UNITI-1: 34,3% vs 33,7% vs 21,5%,, p<0,01 UNITI-2: 51,7% vs 55,5% vs 28,67%,, p<0,01 3) 2) 49% vs 40%, p=0,337	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANT E
Remissão clínica											
3	ECR (UNITI-1, UNITI-2) 1) Sandborn et al, 2012 (23) 2) Feagan et al, 2016 (25) CERTIFI 3) Sandborn et al, 2008 (24)	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	n	1 e 2) <u>UNITI-1:</u> 494 <u>UNITI-2:</u> 418 3) 53	1 e 2) <u>UNITI-1:</u> 249 <u>UNITI-2:</u> 210 3) 51	1) 69,4% vs 42,5%, p=0,001 2) UNITI-1: 34,3% vs 33,7% vs 21,5%,, p<0,01 UNITI-2: 51,7% vs 55,5% vs 28,67%,, p<0,01 3) 23% vs 24% vs 11% vs 27%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANT E
Eventos adversos gerais											

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	UST	Placebo	Relativo (95% CI)		
2	ECR (UNITI-1, UNITI-2 1) Feagan et al, 2016 (25) CERTIFI 2) Sandborn et al, 2008 (24)	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	n	1 <u>UNITI-1</u> : 494 <u>UNITI-2</u> : 418 2) 53	1) <u>UNITI-1</u> : 249 <u>UNITI-2</u> : 210 2) 51	1) 71% vs 79%, 2) <u>UNITI-1</u> : 64,6% vs 65,9% vs 64,9%, <u>UNITI-2</u> : 50,0% vs 55,6% vs 54,3%	⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANT E

Eventos adversos sérios

3	ECR (UNITI-1, UNITI-2 1) Sandborn et al, 2012 (23) 2) Feagan et al, 2016 (25) CERTIFI 3) Sandborn et al, 2008 (24)	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	n	1 e 2) <u>UNITI-1</u> : 494 <u>UNITI-2</u> : 418 3) 53	1 e 2) <u>UNITI-1</u> : 249 <u>UNITI-2</u> : 210 3) 51	1) Na fase de indução: 6,9% vs 8,3%, na fase de remissão clínica: 18,0% vs 17,1 2) UNITI-1: 4,9% vs 7,2% vs 6,1% UNITI-2: 4,7% vs 2,9% vs 5,8% 3) 4% vs 6%	⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANT E
---	--	------------------------	--------------------------	--------------------------------------	----------------------	---	--	--	---	-------------	-------------

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; ECR: ensaio clínico randomizado; *Foi apresentado o valor obtido no último tempo de seguimento.

Tabela 2. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE para a comparação ustekinumabe e adalimumabe

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	UST	Adalimumabe	Relativo (95% CI)		
Resposta Clínica											
2	RSNMA 1) Pagnini et al, 2018 (27) 2) Singh, 2018 (26)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	---	---	1) OR 1,03 (IC 95% 0,25-4,19) 2) OR 1,14 (0,44-2,95)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANT E
Remissão clínica											
1	RSNMA 1) Pagnini et al, 2018 (27)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	----	----	1) OR 1,88 (IC 95% 0,75-3,23) 2) Fase de indução: OR 0,72 (0,28-1,85) Fase de manutenção: OR 0,46 (0,24-0,87)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANT E
Eventos adversos gerais											
1	RSNMA Mocko et al, 2016 (28)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	----	----	OR 1,17 (0,36-4,25)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANT E
Eventos adversos sérios											
1	RSNMA Mocko et al, 2016 (28)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	----	----	OR 0,95 (0,09-7,29)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANT E

IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo; RSNMA: revisão sistemática com meta-análise em rede

a. Alto risco de viés encontrado nas RS incluídas segundo o instrumento AMSTAR 2; b. Potencial evidência indireta- pelos resultados terem sido obtidos por meio de evidências indiretas em uma RSNMA. Não foi reduzida a confiança na evidência.

Tabela 3. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE para a comparação ustequinumabe e certolizumabe

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	UST	Certolizumabe	Relativo (95% CI)		
Resposta clínica											
1	RSNMA 1) Pagnini et al, 2018 (27)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	---	----	OR 1,64 (IC 95% 0,37-7,14)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Remissão clínica											
1	RSNMA 1) Singh, 2018 (26)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	---	----	Fase de manutenção: OR 0,90 (0,51-1,59)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos gerais											
1	RSNMA Mocko et al, 2016 (28)	Não grave	Sem inconsistência grave	Grave ^a	Sem imprecisão grave	Não	----	----	OR 0,63 (0,29-1,44)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves											
1	RSNMA Mocko et al, 2016 (28)	Não grave	Sem inconsistência grave	Grave ^a	Sem imprecisão grave	Não	----	----	OR 0,46 (0,11-2,06)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio; RSNMA: revisão sistemática com meta-análise em rede

a. Potencial evidência indireta- pelos resultados terem sido obtidos por meio de evidências indiretas em uma RSNMA. Não foi reduzida a confiança na evidência.

Tabela 4. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE para a comparação ustekinumabe e infliximabe

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	UST	Certolizumabe	Relativo (95% CI)		
Remissão clínica											
1	RSNMA 1) Singh, 2018 (26)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	---	----	1) Fase de manutenção: OR 0,71 (0,37-1,36)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio; RSNMA: revisão sistemática com meta-análise em rede

a. Potencial evidência indireta- pelos resultados terem sido obtidos por meio de evidências indiretas em uma RSNMA. Não foi reduzida a confiança na evidência.

6.6 Considerações sobre a demanda externa

A pergunta de pesquisa elaborada no dossiê do demandante externo concentrou-se em pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave, após falha ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF, limitando o grupo comparador em placebo ou tratamento convencional (Azatioprina, mesalazina, sulfasalazina, metotrexato, prednisolona), o que corresponde ao grupo comparador apresentado no Quadro 5 da demanda interna. Com o intuito de avaliar as evidências disponíveis sobre a troca entre uma terapia biológica e outra em pacientes com falha ou intolerância a um anti-TNF, a demanda interna considerou também como comparador adalimumabe, certolizumabe pegol, infliximabe (Quadro 6).

O dossiê da demanda externa apresentou somente uma pergunta de pesquisa, sendo de pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave, após falha ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF. Houve diferenças nos comparadores, nos desfechos avaliados e nos tipos de estudos, conforme segue:

Desfechos avaliados:

- Primários: atividade da doença (remissão e resposta clínica);
- Secundários: cicatrização da mucosa e qualidade de vida;
- Segurança: eventos adversos (EAs) de qualquer grau ou grave.

Os comparadores foram: Placebo ± Tratamento convencional (Azatioprina, mesalazina, sulfasalazina, metotrexato, prednisolona)

Os tipos de estudos foram: Ensaios clínicos randomizados apenas de fase III, revisões sistemáticas com meta-análises e meta-análises em rede.

A questão de pesquisa definida pelo demandante externo foi:
Stelara®(ustekimumabe) é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave, após falha ou contraindicados ao tratamento com terapias anti-TNF, em comparação com placebo + tratamento convencional?

As buscas eletrônicas foram realizadas até 02 de maio de 2023 nas seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed, EMBASE via Ovid, The Cochrane Central Register of Controlled Trials e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS). Na construção das estratégias de busca, foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH ou Emtree específicos para cada base de dados relacionados a doença. A seleção de estudos pelo demandante externo foi realizada por dois revisores independentes e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. Foram localizados 725 títulos. Com a remoção de duplicatas, foram obtidos 622 títulos. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram incluídas 6 ensaios

clínicos de fase III, 3 referentes ao estudo pivotal UNITI. Os únicos estudos presentes nos dois relatórios foram: Feagan e cols. 2016 (25); Rutgeerts e cols. 2018 (53); Sands e cols. 2018 (47).

O demandante externo também utilizou a ferramenta proposta pela Cochrane para estudos clínicos RoB 2 para avaliação do risco de viés. No entanto, os estudos incluídos apresentaram baixo risco de viés em todos os domínios. O demandante realizou avaliação da qualidade da evidência por meio da ferramenta GRADE e a certeza da evidência foi considerada alta para todos os desfechos clínicos: resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa e qualidade de vida. Para o desfecho de segurança a qualidade da evidência foi classificada como moderada.

O demandante concluiu que o tratamento com ustekinumabe provou ser altamente eficaz em alcançar resposta clínica e remissão nos estágios de indução e manutenção em pacientes que falharam na terapia convencional ou anti-TNF em comparação com o placebo. Em relação a segurança, os resultados foram semelhantes nos grupos placebo e ustekinumabe para todos os EAs.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

Foi realizada uma análise de custo-efetividade, comparando o UST à terapia padrão (azatioprina, corticosteroide e metotrexato) em pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF. Além disso, UST foi comparado à ADA, CZP e IFX para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. O modelo econômico foi composto por duas partes, sendo a primeira um modelo de árvore de decisão com 2 semanas de seguimento, para modelar a etapa de indução, seguida por um modelo de Markov, com ciclos de 2 semanas, considerando um horizonte temporal *lifetime*, para modelar a fase de manutenção do tratamento.

Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (33) no Quadro 7.

Quadro 7. Características do modelo de análise de custo-efetividade

População-alvo	Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF	Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	UST	UST
Comparador	Terapia padrão (azatioprina, corticosteroide e metotrexato)	ADA, CZP e IFX
Horizonte temporal	60 anos	60 anos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (QALY) Remissão clínica	Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (QALY) Remissão clínica
Estimativa de custos	Custos médicos diretos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)	Real (R\$)
Modelo escolhido	Híbrido: Árvore de decisão com Markov	Híbrido: Árvore de decisão com Markov
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Safety Assessment – PSA</i>).	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Safety Assessment – PSA</i>).

Nota: ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; IFX: infliximabe; UST: ustequinumabe;

A presente análise econômica foi realizada no Microsoft® Excel® e seguiu as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (34).

Foram avaliadas duas populações: (1) Pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF (indução) e (2) pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e contraindicação aos anti-TNF (manutenção). A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS) e os comparadores foram terapia padrão (azatioprina, corticosteroide e metotrexato) para a população 1 e ADA, CZP e IFX a população 2.

O horizonte temporal adotado no modelo foi o tempo equivalente ao tempo de vida do paciente, sendo considerado ciclos de 2 semanas, conforme proposto previamente no modelo de custo-efetividade do UST ao NICE (35). Foi aplicada a taxa de desconto de 5% para o custo e benefício.

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-year – QALY*) e remissão clínica. As probabilidades de transição para todas as alternativas do modelo foram estimadas com base nos resultados de estudos primários da literatura.

Com relação aos custos, considerou-se apenas custos médicos diretos como: custo dos tratamentos na fase de indução e manutenção (posologia conforme bula) e custos dos estados de saúde (número de recursos em cada estado de saúde conforme apresentado no dossiê do vedolizumabe (36)). Todos os custos foram adquiridos conforme a tabela do banco de preço em saúde (BPS) ou SIGTAP. Com exceção da dose de 45mg do UST, para a qual foi considerado o preço proposto pela fabricante do medicamento na proposta submetida à Conitec em maio de 2023.

7.1.1. Modelo econômico

O tratamento de DC inclui uma etapa de indução seguida de uma fase de manutenção, com isso utilizou-se um modelo híbrido de árvore de decisão (para a fase de indução do tratamento) e uma abordagem de coorte de Markov (para a fase de manutenção do tratamento). A Figura 2 mostra a árvore de decisão utilizada na fase de indução e a Figura 3 o modelo de Markov proposto para a fase de manutenção.

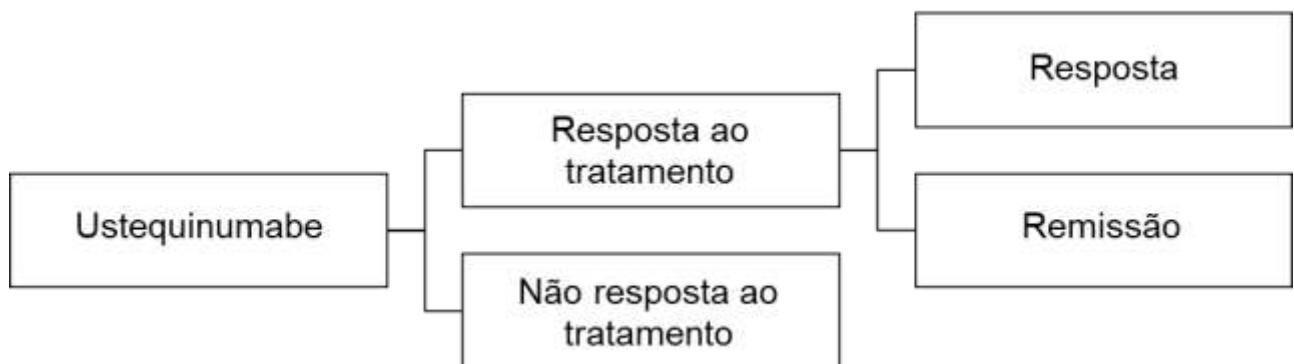


Figura 2. Árvore de decisão – Fase de indução
Fonte: elaboração própria.

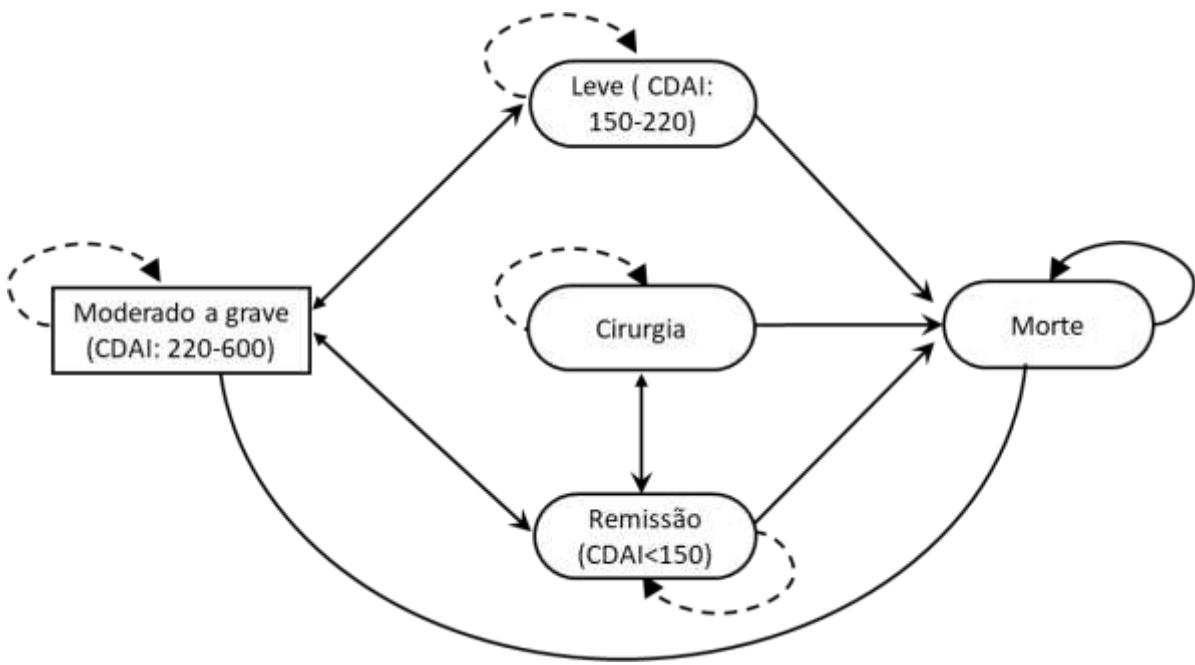


Figura 3. Modelo de Markov – Fase de manutenção
Fonte: elaboração própria

7.1.2. Análise de sensibilidade

Foi conduzido uma análise de sensibilidade probabilística multivariada utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas. E uma análise determinística univariada apresentada em diagrama de tornado. A magnitude de variação de cada parâmetro foi definida como 25%.

7.1.3. Resultados

População 1: Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF – UST vs terapia padrão

O resultado do caso-base demonstrou que UST apresentou maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação a terapia padrão – em pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF (razão de custo-efetividade incremental – RCEI) de R\$ R\$ 198.367,38 para anos de QALY ganho e de R\$ 280.170,43 para remissão clínica ganho). Cabe destacar que o RCEI obtido tanto para QALY-ganho quanto para remissão clínica ganho apresentam-se acima do limiar estabelecido pela CONITEC (limiar de R\$ 40 mil e 35 mil, respectivamente) (37).

O resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações pelo Método de Monte Carlo corrobora os resultados iniciais, mostrando que UST vs terapia padrão apresenta um maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e remissão clínica. Ainda, a análise univariada determinística demonstra que as alterações dos parâmetros mais críticos ao modelo não foram capazes de alterar drasticamente a interpretação do resultado.

População 2 – DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF – UST vs ADA, CZP e IFX

O resultado do caso-base demonstrou que UST em pacientes adultos com DC moderada a grave apresentou maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação ao ADA e CZP, tanto para QALY ganho (RCEI de R\$ 56.733,30 e R\$ 60.783,61, respectivamente) quanto para remissão clínica ganho (RCEI de R\$ 392.587,42 e R\$ 25.311,25, respectivamente). Já em comparação com o IFX foi observada maior efetividade e menor custo (-R\$ 153.545,35/QALY e -R\$ 66.217,02/remissão clínica).

O resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações pelo Método de Monte Carlo corrobora os resultados iniciais, mostrando que UST vs ADA, CZP ou IFX apresenta um maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e remissão clínica. E a análise de sensibilidade por meio da análise univariada determinística mostra que as alterações dos parâmetros mais críticos ao modelo não foram capazes de alterar drasticamente a interpretação do resultado.

7.1.4. Considerações sobre a demanda externa

O demandante externo também elaborou um modelo composto por duas partes - indução modelada por uma árvore de decisão e a fase de manutenção representada por um modelo de Markov -, porém ambas as partes do modelo consideraram um ciclo de 4 semanas de seguimento. A População foi composta por adultos com DC ativa moderada a grave que falharam ou tinham contraindicação ao anti-TNF e o comparador foi o tratamento convencional (azatioprina, prednisona, metilprednisolona e Metotrexato). Foi considerado um horizonte temporal de 50 anos, diferente dos 60 anos da demanda interna. O desfecho de saúde foi apenas QALY.

Os estados de saúde considerados no modelo do demandante externo foram: remissão, doença leve, doença moderada a grave, cirurgia (colectomia), e remissão e complicações pós-cirúrgicas. Essa configuração é idêntica à utilizada no relatório nº 480 da Conitec para a

retocolite ulcerativa, sob a justificativa de ser outra doença inflamatória intestinal, semelhante à DC. De acordo com o modelo proposto, pacientes que respondem ao tratamento na fase de indução continuam com o mesmo medicamento na fase de manutenção, representada por um modelo de Markov, transitando entre os estados de saúde de acordo com as probabilidades de transição calculadas com base no estudo UNITI-I.

No entanto, foi considerado que aqueles que não responderam à fase de indução têm a opção de receber uma dose de manutenção. Isso significa que pacientes que não responderam à indução com UST podem receber uma dose de manutenção desse medicamento, enquanto aqueles que não responderam à indução com o tratamento convencional têm a opção de receber uma dose de manutenção do tratamento convencional. Essa possibilidade foi incluída no modelo devido ao estudo UNITI-I, onde foi observado que 22,76% dos pacientes que não responderam à indução com UST obtiveram uma resposta tardia após receberem a primeira dose de manutenção. Embora não haja evidências de resposta tardia ao tratamento com medicamentos convencionais, a premissa de que os pacientes não respondedores à indução poderiam receber uma dose de manutenção foi mantida no braço comparador para garantir a consistência entre as duas terapias analisadas. Os pacientes que não responderam nem à indução nem à primeira dose de manutenção foram encaminhados diretamente para a cirurgia.

O demandante externo também considerou que a taxa de perda de resposta após 1 ano em manutenção é reduzida. Esse pressuposto foi justificado com base em um estudo com 380 pacientes com DC em uso de adalimumabe, no qual Chapparo e cols. (2012) relataram que a perda de resposta ao tratamento com adalimumabe a longo prazo foi de 18% por paciente/ano. Para pacientes que responderam inicialmente e continuaram o tratamento por mais de 12 meses, essa taxa foi menor, de 12,7% por paciente/ano. Para aqueles que não responderam previamente a um anti-TNF, a taxa estimada de perda de resposta anual, com adalimumabe, foi de 22%. A partir desses dados, o demandante externo ajustou as probabilidades de transição para a fase de manutenção em seu modelo para pacientes com 1 ano de tratamento ou mais. O ajuste foi realizado usando um coeficiente de 0,7 para refletir melhor a realidade dos pacientes em tratamento a longo prazo.

Foi assumido que os pacientes que passassem por cirurgia interromperiam o tratamento farmacológico previamente. Após a cirurgia, esses pacientes podem permanecer sem complicações, o que seria considerado o estado de remissão pós-cirurgia. Alternativamente, eles podem desenvolver complicações, como sepse, representando o estado de complicações pós-cirurgia. Também se considera que os pacientes podem passar por apenas uma cirurgia e, após esse procedimento, continuariam nos estados de remissão ou complicações pós-cirúrgicas pelo

restante do período de análise. Não foram modelados tratamentos subsequentes, nem uma possível terceira linha de imunobiológicos, em caso de falha da terapia analisada. A estrutura do modelo de custo-utilidade do demandante externo é ilustrada na figura 4.

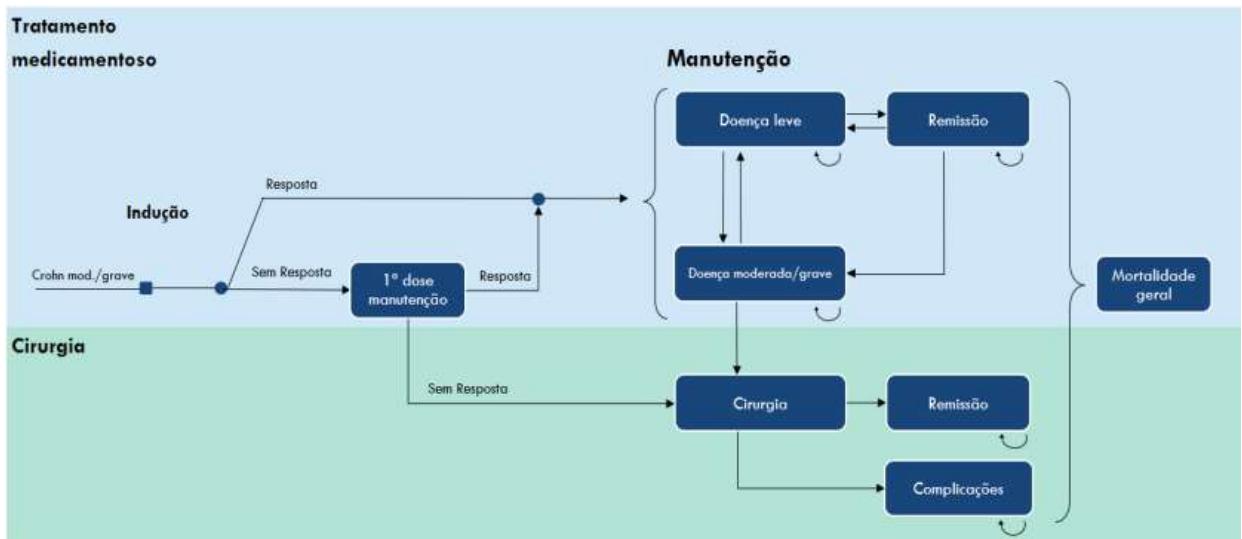


Figura 4. estrutura do modelo de custo-utilidade do demandante externo

Fonte: dossier do demandante.

Os valores de utilidade publicados por Gregor e cols. (1997) foram usados como fonte no modelo do demandante externo para os estados de remissão, resposta e doença moderada a grave. Devido à escassez de dados de utilidade disponíveis para os estados de cirurgia, complicações pós-cirúrgicas e remissão pós-cirúrgica, o demandante externo adotou as mesmas suposições e fontes utilizadas no relatório nº 480 da Conitec (para retocolite ulcerativa). Assim, seguindo a mesma linha do relatório nº 480, a utilidade no estado de cirurgia seria equivalente àquela no estado de doença moderada a grave. Para o estado de remissão pós-cirúrgica, foi usado o dado de Swinburn e cols. (2012). Por fim, para calcular a utilidade no estado de complicações pós-cirúrgicas, subtraiu-se a desutilidade de 0,17 do estado de remissão pós-cirúrgica, conforme dado de Arseneau e cols (2006).

Cabe destacar que o custo da dose de alguns medicamentos depende do peso dos pacientes. Enquanto na demanda interna foi utilizado o peso médio dos pacientes do estudo de Feagan et al, 2016, chegando a um valor médio de 70 kg. O demandante externo considerou como peso médio 68,2 kg, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas (IBGE) de peso médio de homens e mulheres e suas respectivas proporções no Brasil.

Os preços da terapia convencional foi obtido através do painel de preços do Ministério da Economia, enquanto os *market shares* foram obtidos do DATASUS. No caso da prednisona,

não foi possível obter sua participação de mercado através do DATASUS por se tratar de um medicamento alocado no componente da assistência básica; sendo assim, assumiu-se que o *market share* da prednisona seria de 11%, conforme estudo de mundo real conduzido no Brasil para doenças inflamatórias intestinais. A dose dos medicamentos foi definida de acordo com as respectivas bulas. Com relação ao uso de recursos médicos, os custos foram coletados do SIGTAP.

Para o preço proposto para incorporação do UST, considerando-se as complexidades logísticas que a variação de dose no tratamento de indução poderia gerar ao sistema, o demandante externo propõe um programa de solução logística para as doses de indução do medicamento, oferecendo-as sem custos ao SUS. Além disso, o demandante externo não considerou a incidência de ICMS sobre o preço de UST, pois esse medicamento foi incluído no Convênio ICMS 97/21, que entrou em vigência em 1º de janeiro de 2022. Maiores detalhes sobre essa avaliação econômica podem ser consultados no dossiê do demandante. Diante do exposto, a análise do demandante externo evidenciou um custo incremental com o uso do UST de R\$ 89.668,12, com 0,71 QALYs ganhos. A RCEI obtida foi de R\$ 125.765,47. O demandante externo considerou que este valor está de acordo com o limiar de custo-efetividade para doenças raras, que seria de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) per capita brasileiro ou R\$138 mil, considerando o dado de 2022.

Na análise de sensibilidade determinística, o demandante externo identificou os principais parâmetros que influenciaram os resultados da análise apresentada. Estes incluem o preço do UST 45 mg, utilidade para o estado de remissão pós-cirúrgica, proporção de pacientes em remissão após a cirurgia, utilidade do estado de remissão e a otimização de dose para UST (ou seja, o uso da medicação a cada 8 semanas durante o período de manutenção). No que diz respeito à otimização de dose, o demandante externo justificou que o parâmetro foi modificado apenas para avaliar seu possível impacto nos custos do tratamento. Uma vez que, na prática clínica, a otimização de dose também pode levar a benefícios clínicos aprimorados. Portanto, o demandante externo aponta que é possível que o impacto desse parâmetro nos resultados do estudo esteja sendo superestimado, uma vez que não reflete completamente os benefícios potenciais que podem surgir com a otimização da dose.

Na análise probabilística, o demandante externo sugere que 95,5% das mil iterações comparando o uso de UST com o tratamento convencional caíram no quadrante 1, onde o UST apresentou custos mais elevados, mas também ganhos superiores em QALY. Em relação à curva de aceitabilidade, observou-se que as curvas de UST e tratamento convencional se cruzam (50%) no valor de R\$ 135 mil. O que, de acordo com o demandante externo, está abaixo do limiar de

custo-efetividade estabelecido de R\$ 138 mil. No entanto, cabe destacar que o limiar de custo-efetividade para esses cenários permanece fixado em 120 mil.

As incertezas no modelo, apontadas pelo próprio demandante externo, se dão principalmente à necessidade de recorrer à literatura internacional para obter informações sobre diversos aspectos, como a frequência do uso de recursos médicos para o manejo da doença, a probabilidade de cirurgia em casos de não resposta ao tratamento, a proporção de pacientes que sofrem complicações após a cirurgia e dados de utilidade. Por fim, o demandante aponta que todas essas variáveis foram testadas nas análises de sensibilidade e 95,5% das mil iterações da análise de sensibilidade probabilística retornaram valores de QALY maiores para UST.

7.2 Impacto orçamentário

Foi conduzida uma avaliação para estimar o impacto orçamentário para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF e para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. Para isso, adotou-se um horizonte temporal de cinco anos, e a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

No cenário atual foi considerada para a primeira população somente terapia padrão e para a segunda população ADA, CZP e IFX. No cenário proposto foi sugerido à incorporação do UST. A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário atual representaram o impacto orçamentário incremental.

Com relação aos custos, foram considerados apenas os custos médicos diretos, apresentados no Anexo II.

7.2.1. População

Pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

Partiu-se do número de brasileiros adultos de 2022 e as estimativas para os anos seguintes, segundo IBGE (38) (variando de 140.947.087 do ano 1 a 148.387.585 ao ano 5). Em seguida, foram realizadas estimativas da população atendida pelo SUS (71,1%) (39) (variando de 100.213.379 do ano 1 a 105.503.573 ao ano 5), dos pacientes com DC (prevalência de 24,3 casos/100.000 habitantes/ano)(40) (variando de 24.352 do ano 1 a 25.637 ao ano 5), daqueles com doença consideradas moderada a grave (39%) (41) (variando de 9.497 do ano 1 a 9.999 ao

ano 5) e, por fim, quantos destes pacientes tinham indicação de terapia biológica e contraindicação ao uso dos anti-TNF (1,2%) (42) (variando de 114 do ano 1 a 120 ao ano 5).

Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

Para o cálculo da população elegível, considerou-se a população brasileira adulta de 2022 e as estimativas para os anos seguintes, segundo IBGE (38) (variando de 140.947.087 do ano 1 a 148.387.585 ao ano 5). Em seguida, foram realizadas estimativas da população atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (71,1%) (39) (variando de 100.213.379 do ano 1 a 105.503.573 ao ano 5), dos pacientes com DC (prevalência de 24,3 casos/100.000 habitantes/ano)(40) (variando de 24.352 do ano 1 a 25.637 ao ano 5), daqueles com doença considerada moderada a grave (39%) (41) (variando de 9.497 do ano 1 a 9.999 ao ano 5) e, por fim, quantos tinham indicação de terapia biológica por falha ou intolerância ao uso dos anti-TNF (55%) (43) (variando de 5.223 do ano 1 a 5.499 ao ano 5).

7.2.2. Market share

Pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

Para esta primeira população assumiu-se um cenário mais conservador com incorporação entre 2,5% e 20% e um cenário mais agressivo de 10% a 50%, do ano 1 a 5, respectivamente.

Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

Para esta população consideramos como comparadores os seguintes medicamentos: ADA, CZP e IFX. O *market share* do cenário atual foi estabelecido conforme a proporção do uso destes fármacos para pacientes com DC no DATASUS entre 2016 e 2021. Já para o cenário proposto assumiu uma incorporação entre 2,5% e 12,5% desta nova tecnologia.

7.2.3. Resultados

Pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

Observa-se que a incorporação de UST no SUS tem como resultado um incremento orçamentário, ou seja, um impacto econômico positivo. O impacto orçamentário no cenário conservador inicia em R\$ 73.474,00 no primeiro ano, chegando a R\$ 618.818,00 no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 1.602.388,00 em cinco anos. Já no cenário

moderado variou de R\$ 146.947,00 a R\$ 773.522,00 do primeiro ao quinto ano de análise, respectivamente, dando um total acumulado de R\$ 2.283.663,00. O impacto orçamentário no cenário agressivo inicia em R\$ 293.894,00 no primeiro ano, chegando a R\$ 1.547.045,00 no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 4.567.325,00 em cinco anos.

Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

Para esta população consideramos como comparadores os seguintes medicamentos: ADA, CZP e IFX. O impacto orçamentário no cenário conservador inicia em R\$ 2.150.525,00 no primeiro ano, chegando a R\$ 11.320.249 no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 33.420.663,00 em cinco anos. Para o cenário moderado variou de R\$ 2.150.525,00 a R\$ 18.112.399,00 do ano 1 ao ano 5, respectivamente, gerando um total de R\$ 46.900.857,00 nos 5 anos. A análise de impacto orçamentário para o cenário agressivo para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF variou de R\$ 4.301.050,00 a R\$ 22.640.499,00 do ano 1 ao ano 5, respectivamente, com um acúmulo de R\$ 66.841.325 nos 5 anos.

7.2.4. Considerações sobre a demanda externa

Para o cálculo da população elegível (contra-indicação + falha aos anti-TNF), o demandante externo utilizou técnica de demanda aferida do SUS, com complemento de dados epidemiológicos. A partir disso, o número de pacientes elegíveis variou de 1.263 no primeiro ano (2024) para 1.432 no quinto ano (2028). Número bastante inferior ao que foi estabelecido na demanda interna. O comparador escolhido foi a terapia convencional, composta pelos medicamentos azatioprina, metilprednisolona, metotrexato e prednisona.

O demandante externo considerou que o UST será o primeiro medicamento indicado para a linha de tratamento, assumindo que ele apresentaria uma curva de adoção agressiva no cenário proposto, iniciando em 20% e chegando em 80% em 5 anos. Um cenário bastante agressivo, em comparação com o que foi utilizado na demanda interna. O impacto orçamentário calculado foi de R\$ 5.278.500 no primeiro ano e R\$ 46.783.368 no quinto ano, totalizando um acumulado de R\$ 120.080.763 em 5 anos.

Após uma análise de sensibilidade determinística, o demandante externo identificou que os parâmetros de maior influência na análise de impacto orçamentário são o preço do UST e as proporções de pacientes que falharam ao tratamento com anti-TNF. Em relação ao custo do UST, o demandante complementa que sem a oferta das doses de indução, o impacto orçamentário chegaria a R\$ 1.003.024.736. Quanto às proporções de pacientes que falharam ao

tratamento com anti-TNF, apesar da incerteza devido à falta de dados específicos para o Brasil, dados da literatura apontam que até 46% dos pacientes em manutenção podem eventualmente não responder ao tratamento com anti-TNFs. O demandante externo finaliza afirmando que esses pacientes atualmente não têm outras opções de tratamento recomendadas no PCDT que abordem o desenvolvimento da doença em si, não apenas os sintomas, e possam adiar ou evitar a necessidade de colectomia, evidenciando uma lacuna nas opções de tratamento médico disponíveis.

Informações complementares sobre essa análise de impacto orçamentário podem ser consultadas no dossiê do demandante externo.

8. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que o tratamento para DC já é ofertado no SUS e sua conduta já é definida para alcance, triagem, diagnóstico e acompanhamento de pacientes em tratamento, em geral, as questões de implementação já estão consolidadas.

O principal benefício esperado com a incorporação do UST é contemplar uma parcela dos pacientes que não respondem ou apresentam contraindicação aos anti-TNF, pois, ainda que estes usem a terapia padrão para indução de resposta, o uso prolongado da terapia padrão para a manutenção da remissão deve ser realizada com cautela devido a potenciais riscos adversos. Portanto, o UST torna-se uma opção viável, impedindo que estes pacientes fiquem desassistidos.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário não apontam grande incremento dos recursos necessários para a incorporação da nova tecnologia no SUS.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

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 com Doença de Crohn ativa moderada a grave, grave com indicação de terapia biológica e contraindicação, falha ou intolerância aos anti-TNF**.

A busca foi realizada no dia 18 de maio de 2023, 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*

(ii) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Crohns disease) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos **últimos 5 (cinco) anos** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da Doença de Crohn, Portaria Conjunta nº 14, de 28 de novembro de 2017.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se **sete** tecnologias potenciais para tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, grave com indicação de terapia biológica e contraindicação, falha ou intolerância a tratamentos prévios (Quadro 8).

Quadro 8. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, grave com indicação de terapia biológica e contraindicação, falha ou intolerância a tratamentos prévios.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a indicação pleiteada
Brazikumabe	Anti-IL-23	Intravenosa e Subcutânea	Fase 2/3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Etrasimode	S1P1	Oral	Fase 2/3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Guselcumabe	Anti-IL-23	Intravenosa e Subcutânea	Fase 3 ^{a, b}	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Mirikizumabe	Anti-IL-23	Intravenosa e Subcutânea	Fase 3 ^b	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Ozanimode	S1P1	Oral	Fase 3 ^a	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Risanquizumabe	Anti-IL-23	Intravenosa e Subcutânea	Fase 3 ^{b, c}	Anvisa: sem registro EMA e FDA: registrado (2022)
Upadacitinibe	Inibidor JAK1	Oral	Fase 3 ^{b, c}	Anvisa: sem registro EMA e FDA: registrado (2023)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em setembro de 2023.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; Anti-IL-23: antagonista da interleucina 23; S1P1: agonista do receptor 1 de esfingosina-1-fosfato; JAK1: *janus kinase 1*

^a Recrutando

^b Ativo, não recrutando

^c Completo

O **brazikumabe** é um anticorpo monoclonal totalmente humanizado antagonista da interleucina 23 (anti-IL-23) que está sendo desenvolvido para utilização por via intravenosa ou subcutânea no tratamento da doença de Crohn (DC). Em dezembro de 2018, foi iniciado um estudo de **fase 2b/3** para DC, com previsão de conclusão em 2027. (44, 45).

O **etrasimode** é um agonista do receptor de fosfato 1 da esfingosina-1 (S1P1), está em desenvolvendo para o potencial tratamento oral de doenças inflamatórias intestinais, incluindo a DC. Um estudo de **fase 2/3** foi iniciado em 2020, com previsão de conclusão em 2031 (44, 45).

O **guselcumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-23A direcionado à subunidade p19, já registrado no FDA, EMA e Anvisa para outros agravos, tais como psoríase e artrite psoriática. O medicamento vem sendo estudado para várias doenças autoimunes e inflamatórias, incluindo a DC. Estudos clínicos de **fase 3** para a DC ativa moderada a grave em pacientes com intolerância demonstrada ou resposta inadequada à terapia convencional ou biológica estão em andamento, com previsão de conclusão a partir de 2025 (44-48).

O **miriquizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-23 de alta afinidade contra a subunidade p19, que está em desenvolvimento para o potencial tratamento subcutâneo e intravenoso de doenças imunes e está sendo estudado para a DC ativa moderada a grave em pacientes com intolerância demonstrada ou resposta inadequada à terapia convencional ou biológica. Estudos clínicos de **fase 3** estão em andamento (inclusive estudos para população pediátrica), com previsão de conclusão a partir de 2023 (44, 45).

O **ozanimode** é um agonista do receptor de esfingosina-1-fosfato tipo 1 (S1P1), já autorizado pelo FDA e EMA para outras indicações, que possui estudos para o tratamento da DC em andamento. Estudos de **fase 3** foram iniciados em 2018 em pacientes com resposta inadequada ou perda de resposta a corticosteroides, imunomoduladores e/ou terapia biológica, com previsão de conclusão a partir de 2024 (44-48).

O **risanquizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado anti-IL-23 direcionado contra a subunidade p19. O medicamento está indicado pelo **FDA** para o tratamento para DC ativa moderada a grave em adultos. Pela **EMA**, o medicamento está indicado para o tratamento da DC ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerante à

terapia convencional ou biológica. Na **Anvisa**, até a última atualização desta seção, o medicamento não estava registrado para a indicação. No **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**, o risanquizumabe é recomendado como uma opção para o tratamento da DC ativa moderada a grave em pessoas com 16 anos ou mais, somente se: a doença não respondeu suficientemente bem ou perdeu a resposta a um tratamento biológico anterior, ou um tratamento biológico prévio não foi tolerado, ou os inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa não são adequados (44-49).

O **upadacitinibe** é um inibidor seletivo de tirosina quinase de *janus quinase 1* (JAK1). Pela **EMA** o medicamento está indicado para o tratamento de pacientes adultos com DC ativa moderada a grave com resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional ou a um agente biológico. Pelo **FDA**, está indicado para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada ou intolerância a um ou mais bloqueadores de TNF. Na **Anvisa**, o medicamento não está registrado para a indicação (44-48). No **NICE**, o upadacitinibe está recomendado como uma opção para o tratamento da doença de Crohn ativa moderada a grave em adultos em caso de resposta inadequada ou perda de resposta a um tratamento biológico anterior, intolerância a um tratamento biológico anterior ou contra-indicação aos inibidores do fator de necrose tumoral (TNF)-alfa.

10. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Adicionalmente, foi conduzida busca nas agências de ATS, utilizando como termo para a busca “ustekinumab”. Os resultados obtidos para cada agência são apresentados a seguir. Em geral, o UST já é recomendado por algumas agências como CADTH (Canadá), NICE (Reino Unido) e SMC (Escócia).

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Canadá

Há uma recomendação de que o UST seja reembolsado para o tratamento de pacientes adultos com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a imunomoduladores ou a um ou mais agentes anti-TNF-alfa, ou tiveram uma resposta inadequada, intolerância ou dependência demonstrada a corticosteroides, se os seguintes critérios e condições clínicas forem atendidos:

- **Critérios clínicos:** O tratamento com UST deve ser descontinuado se os pacientes não obtiverem resposta clínica dentro de 8 semanas após a terapia de indução.

- Condições: O custo do tratamento com UST não deve exceder o custo do plano de medicamentos da opção de tratamento biológico alternativo menos dispendioso (49).

NICE – National Institute for Health and Care Excellence – Inglaterra e País de Gales

Há uma recomendação publicada em 12 de julho de 2017, abordando que o UST é recomendado, dentro de sua autorização de comercialização, como uma opção para o tratamento da DC ativa moderada a grave, ou seja, para adultos que tiveram uma resposta inadequada, perderam a resposta ou foram intolerantes à terapia convencional ou a um agente anti-TNF-alfa ou tem contraindicações médicas para tais terapias.

A escolha do tratamento entre UST ou outra terapia biológica deve ser feita individualmente após discussão entre o paciente e seu médico. Se mais de um tratamento for viável, deve-se escolher o de menor custo (levando em consideração os custos de administração, dosagem e preço por dose) (50).

SBU – Swedish Council on Health Technology Assessment – Suécia

Não foi encontrado publicações referentes ao uso de UST para DC.

SMC – Scottish Health Technologies Group – Escócia

O UST é recomendado para o tratamento de pacientes adultos com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perderam a resposta ou foram intolerantes à terapia convencional ou a um agente anti- TNF ou têm contraindicações para tais terapias. A recomendação deve-se ao fato do UST ter sido associado à melhora da resposta clínica e remissão versus placebo, durante o tratamento de indução e manutenção em pacientes com DC ativa moderada a grave que não responderam ou não toleraram a terapia convencional ou os agentes anti-TNF (51).

10.1 Considerações sobre a demanda externa

Além das recomendações apontadas na demanda interna, o demandante externo identificou que o UST para a indicação em avaliação foi recomendado pela Haute Autorité de Santé (HAS), da França, e pela Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália. Informações adicionais sobre tais recomendações podem ser consultadas no dossiê do demandante externo.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância a anti-TNF (ADA, CZP ou IFX), o UST demonstrou ser superior a placebo na indução de resposta e remissão clínica. No entanto, segundo comparações indiretas, não demonstrou benefícios adicionais ao ser comparado com ADA, IFX e CZP. Em relação ao perfil de segurança e tolerabilidade, o UST se assemelhou ao placebo, ADA, IFX e CZP e um estudo apresentou melhora na qualidade de vida de pacientes com DC ativa moderada a grave em uso de UST. Em contrapartida, não foram encontrados estudos que abordassem o uso da tecnologia para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF.

O risco de viés e a qualidade metodológica dos estudos primários e secundários, respectivamente, foi considerado de alto-moderado e de muito baixa a alta, respectivamente. Pelo GRADE, a força da evidência, ao comparar UST com placebo, foi julgada como de confiança alta para o desfecho de resposta clínica, remissão clínica, eventos adversos gerais e graves. Por outro lado, ao comparar UST com ADA, IFX e CZP, a força da evidência foi considerada moderada.

Com relação as agências de ATS, as instituições CADTH (Canadá), NICE (Reino Unido) SMC (Escócia), HAS (França) e PBAC (Austrália) apresentam recomendações favoráveis, para o uso de UST em pacientes com DC. Cabe destacar que a agência canadense recomenda o uso deste tratamento para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a imunomoduladores ou a um ou mais antagonistas do TNF-alfa ou tiveram uma resposta inadequada, intolerância ou dependência demonstrada a corticosteroides. Enquanto o NICE e a SMC incluem, também, pacientes que apresentam contraindicação médica para esta terapia.

Neste contexto clínico, o UST é recomendado para o tratamento de pacientes adultos com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perderam a resposta ou foram intolerantes à terapia convencional ou a um antagonista do TNF- α terapia. Como não foram encontrados estudos que abordassem o uso do UST para pacientes com contraindicação aos anti-TNF, mais estudos são necessários contemplando esta população.

Na avaliação econômica, o modelo foi composto pelo modelo árvore de decisão com 2 semanas de seguimento (etapa de indução) e modelo de Markov (fase de manutenção), com ciclos de 2 semanas, que mostraram maior eficácia e maior custo total de tratamento com UST comparado a terapia padrão (R\$ 198.367,38/QALY e R\$ 280.170,43/remissão clínica) e UST comparado a ADA e CZP (RCEI de R\$ 56.733,30 e R\$ 60.783,61 por QALY e R\$ 392.587,42 e R\$

25.311,25 por remissão clínica, respectivamente). Na comparação com IFX, UST apresentou maior efetividade e menor custo (- R\$ 153.545,35/QALY e - R\$ 66.217,02/remissão clínica). A análise de impacto orçamentário apresentou o valor de aproximadamente R\$ 1,60 milhões em 5 anos, em um cenário conservador, para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF, e de R\$ R\$ 33,42 milhões em 5 anos, também em um cenário conservador, para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF.

O demandante externo avaliou o uso do UST comparado a placebo ou tratamento convencional e teve resultados semelhantes em benefícios clínicos e segurança aos descritos pelo NATS parecerista. A avaliação econômica e a análise de impacto orçamentário apresentam diferenças significativas em relação à demanda interna, resultando em um RCEI de R\$ 125.765,47, com 0,71 QALYs ganhos e um impacto orçamentário acumulado em 5 anos de R\$ 120 milhões. O demandante externo conclui que os pacientes para os quais o UST está em avaliação atualmente não têm outras opções de tratamento recomendadas no PCDT que abordem o desenvolvimento da doença em si, não apenas os sintomas, e possam adiar ou evitar a necessidade de colectomia, evidenciando uma lacuna nas opções de tratamento médico disponíveis.

12. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta Chamada Pública nº 23/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 13/07/2023 a 23/07/2023, e 100 pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio em plataforma on-line, cujo link foi disponibilizado para os inscritos assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado posteriormente a todos os inscritos.

Durante a apreciação do tema, a representante titular relatou que foi diagnosticada com doença de Crohn há 15 anos, apresentando todos os sintomas característicos de doença intestinal inflamatória: perda de peso, fadiga, dores abdominais, diarreia intensa, náuseas e vômitos. Além desses sintomas, também teve fístulas e estenoses, o que acarretou várias internações hospitalares prolongadas para controle da doença.

A representante declarou que tem a forma moderada a grave da doença de Crohn e que desde a sua descoberta faz uso de imunobiológicos, sendo que antes de usar o ustekinumabe já utilizou infliximabe, azatioprina, adalimumabe, vedolizumabe, certolizumabe e metotrexato. Esses medicamentos não conseguiram estabilizar a doença e alguns deles apresentaram muitos eventos adversos, impedindo-a de seguir com o tratamento e acarretando prejuízos físicos e

psicológicos que impactaram diretamente sua qualidade de vida. Nessa época, não realizava atividades corriqueiras, como ir ao supermercado ou andar de transporte público. Além disso, diante da intensidade dos sintomas e das internações hospitalares recorrentes, precisou trancar a matrícula do curso de graduação, pois suas ausências eram frequentes.

Sobre o ustekinumabe, ela informou ter começado a usá-lo em 2018, após a aprovação da tecnologia pela Anvisa. Mesmo com o seu uso, precisou realizar uma cirurgia para retirada de tecido fibroso do intestino. Na ocasião, relatou que após a cirurgia e com o uso regular do medicamento, houve uma melhora significativa dos sintomas e a doença entrou em remissão. Atualmente está bem, assintomática e segue utilizando o medicamento no intervalo de quatro em quatro semanas.

Além disso, a participante apontou que o acesso ao medicamento ocorre por meio do plano de saúde. Ela também ressaltou que a regularidade do acesso ao medicamento contribuiu para a estabilização da doença e lembrou de casos de outros pacientes que acessam o ustekinumabe por via judicial e a irregularidade da oferta impacta diretamente no prognóstico da doença.

Para destacar os benefícios do uso do medicamento avaliado, a representante apresentou ainda fotografia pessoal, laudos e imagens de colonoscopias e endoscopias, realizados em 2017 e 2022, buscando ilustrar o ganho de peso e a redução de processos inflamatórios no intestino decorrentes da doença de Crohn. Em seguida, foi questionada sobre os eventos adversos do ustekinumabe e dos outros medicamentos que já havia feito uso. Em relação aos eventos adversos do ustekinumabe, relatou não ter apresentado nenhuma reação. Sobre os outros medicamentos, pontuou que o principal evento adverso foi a perda dos efeitos no organismo.

Um membro do Comitê questionou sobre quanto tempo a representante utilizou cada um dos imunobiológicos antes de identificar a ineficiência e realizar a troca. A participante comentou que não sabia dizer o tempo exato, mas a troca ocorria após verificar a progressão da doença e que os sintomas não melhoravam com o seu uso, mesmo seguindo o protocolo de cada medicamento. Foi ainda perguntada sobre como ela imaginava que seria o seu prognóstico, caso não tivesse acesso do medicamento pela saúde suplementar. Na ocasião, pontuou que, considerando a gravidade do seu quadro clínico, não ter acesso regular a esse medicamento poderia resultar em um desfecho fatal.

Por fim, outro membro do Comitê questionou sobre a periodicidade atual das doses do medicamento e após quanto tempo de uso do ustekinumabe a doença entrou em remissão.

Em resposta, a participante destacou que começou a fazer uso da tecnologia em 2017, a remissão ocorreu em 2022. Atualmente, ela faz uso do medicamento de quatro em quatro semanas para manutenção da inatividade da doença e a sua qualidade de vida.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Durante a 123^a Reunião ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de outubro de 2023, os membros do Comitê de medicamentos da Conitec deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do ustekinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave. Os membros do comitê concordaram que, embora a demanda envolva uma população não atendida atualmente pelo PCDT, especialmente no que diz respeito àqueles com contraindicação aos medicamentos anti-TNF, e apesar de haver evidências acerca dos benefícios clínicos do ustekinumabe, deve ser considerada a razão de custo-efetividade e o alto impacto orçamentário da tecnologia.

14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 47/2023 foi realizada entre os dias 01/11/2023 e 20/11/2023. Foram recebidas 1.235 contribuições, sendo 505 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 730 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.

15.1 Contribuições técnico-científicas

Das 505 contribuições recebidas via formulário técnico-científico, 100% dos participantes discordaram da recomendação preliminar de não incorporação do medicamento no SUS. A maioria eram profissionais da saúde (313) e 41% das contribuições foi da Região Sul, seguida do Norte (27%), Nordeste (17%) e Sudeste (15%).

Foram recebidos 25 anexos, sendo eles: 7 “cartas” de Serviços/Centros de Referência (5 repetidos); 1 “carta” da Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite – GEDIIB contrária à decisão da Conitec; 1 arquivo com informações do UpToDate; 1 contribuição da empresa fabricante da tecnologia em avaliação; 1 contribuição de outra indústria (fabricante da

tecnologia vedolizumabe), recentemente avaliada pela Conitec (2022) e não incorporada; 1 receita médica do medicamento; Consenso Brasileiro de DC e RCU (2023); Guideline Europeu (2020); Estudo pivotal medicamento (2016); 2 Artigos de revisão (2022); 3 Estudos de vida real nacionais (2022) e 1 Estudo de coorte (2023).

Os principais aspectos apontados pelos participantes versaram sobre a necessidade de uma diferente classe terapêutica como alternativa a falha e contra-indicação aos medicamentos disponíveis no SUS. Não houve nenhum acréscimo de dados de evidência clínica – seguem algumas citações:

“...A disponibilização pelo SUS de infliximabe e adalimumabe para os pacientes com doença de crohn é muito valiosa, oferecendo medicamentos eficazes para uma população de doentes que sofre muito. Entretanto, observamos na prática diária de nosso ambulatório que muitos pacientes perdem resposta a estas drogas, mesmo após otimizações de dose e troca de um medicamento pelo outro. Estes pacientes ficam, nestas situações, sem nenhuma esperança de melhora, vendo a sua condição clínica deteriorar-se de forma progressiva e irreversível, perdendo o melhor momento de atuação terapêutica, a tão buscada “janela de oportunidade. Pelos motivos descritos aqui neste documento é que viemos apoiar de forma veemente a incorporação de Ustequinumabe para o tratamento de pacientes com doença de crohn moderada/grave, não responsivos a anti-TNF...” (Serviços de Referência/Centros de Referência)

“...Hoje o PCDT é datado de 2017 e está completamente desatualizado. Contempla apenas três medicamentos biológicos (certolizumabe pegol, adalimumabe e infliximabe), todos sendo de uma mesma classe terapêutica, ou seja, anti-TNFs... Por fim, há pacientes que têm contra-indicação para uso de anti-TNF e nesses casos não há outra alternativa que não seja a judicialização.....Mesmo que o Brasil tenha três classes diferentes de medicamentos biológicos aprovados (anti-TNF, anti-integrina e anti-p40), o acesso a esses tratamentos é completamente diferente para pacientes que têm acesso aos planos de saúde, versus quem depende do SUS. Para pacientes que tenham plano de saúde, a ANS, por meio da resolução normativa 465 de 2021, DUT, obriga os planos de saúde ao acesso a qualquer medicamento biológico para pacientes com doença de Crohn..... Além da iniquidade entre SUS vs plano de saúde, há iniquidade entre doenças. Por exemplo, se o paciente tem psoriase, artrite psoriática, artrite reumatoide, espondilite

anquilosante, todos esses pacientes com doenças autoimunes têm acesso, pelo SUS a pelo menos 2 classes diferentes de terapias, pelo PCDT. Até mesmo pacientes com retocolite ulcerativa tem acesso a três diferentes classes de tratamentos pelo PCDT de 2021 (Vedolizumabe, infliximabe e tofacitinibe)...” (Serviços de Referência/Centros de Referência)

“Como médicos e Sociedade Médica que cuida destes pacientes entendemos a necessidade de sustentabilidade do sistema e estamos preocupados com isto. Porém, reafirmamos a necessidade premente da incorporação do Ustequinumabe como uma grande necessidade não atendida. As justificativas para a incorporação do UST para o tratamento da DC são:

- Pelo caráter crônico e progressivo da DC é necessária a disponibilidade de mecanismos de ação diferentes...*
- Existe um grupo de pacientes que não tem acesso a um centro de terapia infusional e o uso subcutâneo pode trazer vantagens claras em relação ao uso endovenoso.*
- O ustequinumabe comprovadamente possui um perfil de segurança melhor aos outros imunossupressores como os anti-TNF.*
- Pacientes que apresentem contraindicação ou intolerância aos anti-TNFs estão sem opção terapêutica, aumentando custos diretos como: internações, cirurgias, consultas e exames complementares e custos indiretos como: presenteísmo e absenteísmo.*
- Na leitura do relatório, também observamos que houve proposta do proponente externo (indústria farmacêutica), sobre uma forma de acordo financeiro, ou seja, deixando sem custo a dose indução endovenosa (UST 130mg) e estabelecendo-se apenas a compra de UST subcutâneo 45mg, o qual já se encontra padronizado pelo Ministério da Saúde para outras doenças. Isto nos deixa bastante inconformados, pois este acordo reduziria sobremaneira o custo do tratamento” (Associação médica)*

“Eu acho que deve ser incorporado no SUS. Medicação fundamental para controle de casos moderados e graves de Doença de Crohn, principalmente não casos falhados ou não respondedores ao Anti- TNF. Farta evidência científica favorável a medicação.” (Profissionais da saúde)

“Devemos pensar nos pacientes com doenças graves e extensas que não respondem mais aos tratamentos com Anti-

TNF, Podendo gerar diversos grados cirúrgicos e várias complicações em decorrência disso.” (Profissionais da saúde)

“Em nossa prática clínica em um Centro Terciário de DII, Ustequinumabe tem reproduzido os achados dos estudos pivotais para o tratamento de pacientes com doença de Crohn falhados a terapia anti-TNF. Nossa grupo, em estudos multicêntricos de vida real, publicou 2 papers em periódicos internacionais que tem fator de impacto significante sobre o uso deste medicamento em pacientes, especialmente falhados à terapia anti-TNF.” (Profissionais da saúde)

“Eu acho que deve ser incorporado no SUS. O PCDT para DC (2017) oferece apenas biológicos de mesmo mecanismo de ação (Anti TNF). Além da falha secundária, há falha primária aos anti TNF em 1/3 desses pacientes. Com isso, no momento, observamos vários casos de pacientes falhados, sem opção terapêutica adequada pelo SUS.. Um novo mecanismo de ação é fundamental para o tratamento...O impacto orçamentário deve levar em conta: encargos envolvidos com internações, procedimentos cirúrgicos, custos com medicina intensiva (nutrição parenteral etc), perda de produtividade - relacionados às complicações da doença de Crohn moderada a grave. Algo que pode ser evitado com uma nova opção para os pacientes falhados aos Anti TNF - já disponível para os pacientes conveniados (rol da ANS).” (Profissionais da saúde)

A empresa Takeda, fabricante do Vedolizumabe que foi avaliado em 2022 pela Conitec e recebeu recomendação desfavorável a incorporação, enviou contribuição com os seguintes pontos:

- O entendimento sobre a falha aos agentes anti-TNF e a busca de novas alternativas terapêuticas é extremamente importante, pois esse problema é comum entre os pacientes com doença de Crohn, atingindo cerca de 25% até 40% deles. No relatório foi considerado que 55% da população tinham indicação de terapia biológica por falha ou intolerância ao uso dos anti-TNF, conforme estudo de *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. 2014;147(3)*.
- No Anexo II – Análise de Custo-efetividade, na Tabela 4, da página 107 do relatório de recomendação, há provavelmente um custo subestimado da fase de indução do ustequinumabe. Preço unitário do medicamento R\$ 18.057,69 (frasco-ampola de 130 mg), são necessários 3 frascos para a dose de indução completa (390 mg, para um paciente de 70 kg). Logo, o custo total do tratamento por ciclo – fase de indução é de R\$ R\$ 54.173,07 e não R\$ 18.057,69

como consta na tabela. Como a análise de impacto orçamentário considera os custos reportados na custo-efetividade, este resultado provavelmente também está subestimado. Em resposta ao apontamento, *houve um equívoco no preenchimento da tabela do relatório, porém no modelo do Excel, na aba Markove_ACE; Coluna O; Linha 17, o valor está correto, ou seja, os resultados finais não estão subestimados.*

- Revisão sistemática de Panaccione et al, 2023 (15) mostra que a maior parte dos estudos incluídos (23 dos 31 estudos) reportam pacientes com DC com dose inicial de manutenção com ustekinumabe de 90 mg a cada 8 semanas, que é a dose otimizada prevista na bula brasileira para os casos de resposta ao tratamento insuficiente a cada 12 semanas. No relatório não foi considerado no modelo econômico a dose otimizada.
- Pacientes contraindicados a anti-TNF: adoção de 10%-50%; pacientes com falha ou intolerância a anti-TNF: adoção de 5%-25% parece considerar uma difusão baixa da tecnologia, o que provavelmente está subestimando o impacto orçamentário. Para as análises econômicas foram utilizadas amplas faixas para os cenários conservadores e agressivos baseados em dados de estudos e DATASUS.

A empresa fabricante da tecnologia em avaliação enviou contribuição com os seguintes pontos:

- Após o primeiro ano de diagnóstico, cerca de 10-30% dos pacientes evoluem para uma forma moderada a grave da doença. No relatório foi considerado que 39% da população com DC evolui para a forma moderada a grave da doença, conforme publicação de Zaltman C, Parra RS, Sasaki 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. 2021 Jan;27(2):208–23;
- Cerca de 50% dos pacientes não respondem, tornam-se intolerantes ou apresentam contraindicações aos antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF). No relatório foi considerado que 55% da população tinham indicação de terapia biológica por falha ou intolerância ao uso dos anti-TNF, conforme estudo de 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. 2014;147(3).
- População avaliada separada em dois: 1. contraindicados e 2. falhados ou intolerantes. Acreditamos que essa subdivisão não seja a mais adequada tendo em vista a pequena quantidade de pacientes contraindicados a terapias anti-TNF e a necessidade não atendida ser

latente em todos os grupos, sendo que a maioria dos pacientes falhados ou intolerantes se torna menos responsivo a utilização de um outro anti-TNF, sendo que em média 55% dos pacientes não atingem remissão no uso de um segundo anti-TNF. A população avaliada foi definida pelos especialistas e membros do MS para responder a pergunta de pesquisa: “O UST é uma alternativa segura e eficaz para pacientes com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e contraindicação, falha ou intolerância aos anti-TNF?”

- O limiar de R\$ 120 mil deve ser aplicado para o ano de 2022, conforme relatório de uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde (30). Para refletir a realidade atual, é fundamental reajustar o limiar de acordo com o PIB per capita brasileiro atual. Em resposta ao questionamento, ainda que a tecnologia tenha sido avaliada esse ano (2023), o relatório e o modelo econômico foram elaborados em 2022 e considerado o valor de R\$ 120 mil reais, equivalentes a 3 PIB per capita, conforme recomendação do relatório de uso de limiares de custo-efetividade. Existe estimativa de PIB para 2023, mas ainda não foi publicado. Em 2021, segundo o site do IBGE (<https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>) o PIB per capita era de R\$ 42.247,52 com uma estimativa de 3,2% de crescimento para 2023.
- Fornecimento da dose de indução com desconto de 100% (130 mg) e um desconto adicional na dose de manutenção (45mg) (R\$ 3.208,84/frasco preço SUS atual para **R\$ 3.054,00/frasco** preço com novo desconto) com o objetivo de alcançar o limiar de custo-efetividade de R\$ 120 mil adotado pela CONITEC

Novas avaliações econômicas foram realizadas, considerando três cenários:

1. Cenário preliminar: considerando o custo da dose de indução e valor do frasco de 45 mg = R\$ 3.208,84;
2. Cenário atual: considerando o custo da dose de indução e valor do frasco de 45 mg = R\$ 3.054,00 (valores atualizados BPS);
3. Cenário considerando isento o custo da primeira administração do medicamento e custo do frasco de 45 mg = 3.054,84 (valores atualizados BPS).

Cenário preliminar

No cenário preliminar, quando UST foi comparado com tratamento padrão a RCEI por QALY foi R\$ 198.367,38 e por remissão clínica foi R\$ 280.170,43, com um impacto orçamentário de R\$ 73.474,00 no 1º ano de incorporação e R\$ 618.818,00 no 5º ano. Já na comparação do UST com os Anti-TNFs, a RCEI por QALY foi R\$56.733,30, R\$ 60.783,61, -R\$ 153.545,35 para ADA, CZP e IFX, respectivamente, já a RCEI por remissão foi R\$ 392.587,42, R\$ 25.311,25, - R\$ 66.217,02,

respectivamente. O impacto orçamentário observado nesse contexto foi de R\$ 2.150.525,0 no 1º ano de incorporação e 11.320.249,00 no 5º ano.

Cenário atual

No cenário atual, quando UST foi comparado com tratamento padrão a RCEI por QALY foi R\$ 189.485,81 e por remissão clínica foi R\$ 267.626,28, com um impacto orçamentário de R\$ 70.184,00 no 1º ano de incorporação e R\$ 591.111,00 no 5º ano. Já na comparação do UST com os Anti-TNFs, a RCEI por QALY foi R\$ 53.124,16, R\$ 54.339,78, - R\$ 170.042,53 para ADA, CZP e IFX, respectivamente, já a RCEI por remissão foi R\$ 367.612,62, R\$ 23.390,03, - R\$ 73.331,49, respectivamente. O impacto orçamentário observado nesse contexto foi de 1.999.819,00 no 1º ano de incorporação e 10.526.939,00 no 5º ano. Quando comparado o cenário preliminar com o cenário atual, houve uma redução de 4,5% no impacto orçamentário comparando a terapia padrão (Tabela 5). e 7% comparando com os Anti-TNF (Tabela 6).

Tabela 5. Comparação do Impacto orçamentário do cenário preliminar com o cenário atual – UST versus Terapia Padrão

Cenário	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)	Total
<u>Cenário preliminar: considerando o custo da primeira administração do medicamento – custo do frasco de 45 mg = 3.208,84</u>						
Cenário conservador	R\$ 73.474	R\$ 149.064	R\$ 302.130	R\$ 458.902	R\$ 618.818	R\$ 1.602.388
Cenário moderado	R\$ 146.947	R\$ 298.128	R\$ 453.195	R\$ 611.870	R\$ 773.522	R\$ 2.283.663
Cenário agressivo	R\$ 293.894	R\$ 596.257	R\$ 906.390	R\$ 1.223.739	R\$ 1.547.045	R\$ 4.567.325
<u>Cenário atual: considerando o custo da primeira administração do medicamento – custo do frasco de 45 mg = 3.054,84</u>						
Cenário conservador	R\$ 70.184	R\$ 142.390	R\$ 288.603	R\$ 438.356	R\$ 591.111	R\$ 1.530.644
Cenário moderado	R\$ 140.368	R\$ 284.780	R\$ 432.904	R\$ 584.474	R\$ 738.889	R\$ 2.181.416

Cenário	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
agressivo	280.736	569.560	865.808	1.168.948	1.477.779	4.362.831

Tabela 6. Comparação do Impacto orçamentário do cenário preliminar com o cenário atual – UST versus Anti-TNFs

Cenário	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)	Total
<u>Cenário preliminar: considerando o custo da primeira administração do medicamento – custo do frasco de 45 mg = 3.208,84</u>						
Cenário	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
conservador	2.150.525	4.363.012	6.632.362	8.954.513	11.320.249	33.420.663
Cenário	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
moderado	2.150.525	4.363.012	8.843.150	13.431.770	18.112.399	46.900.857
Cenário	R\$	R\$	R\$	R\$		R\$
agressivo	4.301.050	8.726.025	13.264.725	17.909.027	22.640.499	66.841.325
<u>Cenário atual: considerando o custo da primeira administração do medicamento – custo do frasco de 45 mg = 3.054,84</u>						
Cenário	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
conservador	1.999.819	4.057.257	6.167.574	8.326.991	10.526.939	31.078.580
Cenário	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
moderado	1.999.819	4.057.257	8.223.432	12.490.487	16.843.102	43.614.097
Cenário	R\$	R\$	R\$	R\$	\$	R\$
agressivo	3.999.638	8.114.515	12.335.148	16.653.982	21.053.878	62.157.160

Cenário considerando isenção do custo da primeira administração do medicamento

No cenário considerando isenção do custo da primeira administração do medicamento, quando UST foi comparado com tratamento padrão a RCEI por QALY foi R\$ 173.458,28 e por remissão clínica foi R\$ 244.989,28, com um impacto orçamentário de R\$ 64.247,00 no 1º ano de incorporação e R\$ 541.113,00 no 5º ano. Já na comparação do UST com os Anti-TNFs, a RCEI por QALY foi R\$ 46.612,97, R\$ 47.835,58, - R\$ 199.807,95 para ADA, CZP e IFX, respectivamente, já a RCEI por remissão foi R\$ 322.556,02, R\$ 19.919,49, - R\$ 86.167,94, respectivamente. O impacto orçamentário observado nesse contexto foi de 1.727.731,00 no 1º ano de incorporação

e 9.094.682,00 no 5º ano. Quando comparado o cenário preliminar e o cenário com isenção do custo da primeira administração do medicamento, houve uma redução de 12,6% no impacto orçamentário comparando a terapia padrão (Tabela 7) e 19,7% comparando com os Anti-TNF (Tabela 8).

Tabela 7. Comparação do Impacto orçamentário do cenário preliminar com o cenário isento do custo da primeira administração – UST versus Terapia Padrão

Cenário	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)	Total
<u>Cenário preliminar: considerando o custo da primeira administração do medicamento – custo do frasco de 45 mg = 3.208,84</u>						
Cenário conservador	R\$ 73.474	R\$ 149.064	R\$ 302.130	R\$ 458.902	R\$ 618.818	R\$ 1.602.388
Cenário moderado	R\$ 146.947	R\$ 298.128	R\$ 453.195	R\$ 611.870	R\$ 773.522	R\$ 2.283.663
Cenário agressivo	R\$ 293.894	R\$ 596.257	R\$ 906.390	R\$ 1.223.739	R\$ 1.547.045	R\$ 4.567.325
<u>Cenário considerando isento o custo da primeira administração do medicamento - custo do frasco de 45 mg = 3.054,84</u>						
Cenário conservador	R\$ 64.247	R\$ 130.346	R\$ 264.191	R\$ 401.278	R\$ 541.113	R\$ 1.401.175
Cenário moderado	R\$ 128.495	R\$ 260.692	R\$ 396.287	R\$ 535.037	R\$ 676.391	R\$ 1.996.902
Cenário agressivo	R\$ 256.990	R\$ 521.385	R\$ 792.574	R\$ 1.070.074	R\$ 1.352.782	R\$ 3.993.804

Tabela 8. Comparação do Impacto orçamentário do cenário preliminar com o cenário isento do custo da primeira administração – UST versus Terapia Padrão

Cenário	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)	Total
<u>Cenário preliminar: considerando o custo da primeira administração do medicamento – custo do frasco de 45 mg = 3.208,84</u>						

Cenário conservador	R\$ 2.150.525	R\$ 4.363.012	R\$ 6.632.362	R\$ 8.954.513	R\$ 11.320.249	R\$ 33.420.663
Cenário moderado	R\$ 2.150.525	R\$ 4.363.012	R\$ 8.843.150	R\$ 13.431.770	R\$ 18.112.399	R\$ 46.900.857
Cenário agressivo	R\$ 4.301.050	R\$ 8.726.025	R\$ 13.264.725	R\$ 17.909.027	22.640.499	R\$ 66.841.325
Considerando <u>isento</u> o custo da primeira administração do medicamento - custo do frasco de 45 mg = 3.054,84						
Cenário conservador	R\$ 1.727.731	R\$ 3.505.242	R\$ 5.328,436	R\$ 7.194.051	R\$ 9.094.682	
Cenário moderado	R\$ 1.727.731	R\$ 3.505.242	R\$ 7.104.582	R\$ 10.791.077		R\$ 14.551.492
Cenário agressivo	R\$ 3.455.462	R\$ 7.010.484	R\$ 10.656.873	R\$ 14.388.102		R\$ 18.189.365

15.2 Experiência ou opinião sobre a recomendação preliminar da CONITEC

Das 730 contribuições recebidas via formulário de experiência ou opinião, 100% participantes discordaram da recomendação preliminar de não incorporação do medicamento no SUS. A maioria eram pacientes (241), seguido de familiar, amigo ou cuidador de paciente (218), profissionais da saúde (179), interessados no tema (79) e outros (Organização da Sociedade Civil, empresa fabricante da tecnologia avaliada e outras empresas). A maioria das contribuições foram da região Sudeste (49%), seguida da Nordeste, Sul, Centro-Oeste e Norte.

Foram recebidos 24 anexos, sendo eles: 18 “cartas” de pacientes/Sociedades Médicas/Serviços de Referência/ médicos especialistas em gastroenterologista, 2 anexos contendo a mesma foto, 2 contribuições de pembrolizumabe – excluídas, uma receita médica de ustequinumabe, Consenso brasileiro sobre o tratamento da doença de Crohn do GEDIIB.

Os principais aspectos apontados pelos participantes foram sobre a necessidade urgente de uma diferente classe terapêutica para o tratamento da DC e da crescente judicialização da tecnologia. Não houve nenhum acréscimo de dados de evidência clínica – seguem algumas citações:

“A abertura para a inclusão do Ustequinumabe no rol de tratamentos disponíveis no serviço público representa um

avanço significativo no cuidado e na qualidade de vida dos pacientes com doença de Crohn. A consideração de terapias inovadoras como essa reflete o compromisso com a evolução contínua da assistência médica e a busca por soluções terapêuticas cada vez mais eficazes para atender às necessidades dos pacientes.” (paciente)

“Sendo assim, finalizo a minha contribuição afirmando que a necessidade de incorporação do uso de ustequinumabe na doença de Crohn é uma necessidade urgente e até o momento não atendida. Somente este ano de 2023 já encaminhei pelo menos 8 pacientes para judicialização deste medicamento, mas entendo que este é o caminho mais duro, mais demorado e mais oneroso para os cofres públicos. Por isso estou aqui tentando mudar esta história. Me coloco disponível como funcionaria pública, para ajudar no que for preciso na criação de protocolos de acesso. Precisamos de estreitar os laços entre os médicos que estão na linha de frente com esses pacientes e os gestores em saúde. Precisamos de uma medicina responsável, sustentável, e inclusiva..” (gastroenterologista)

“O estado do Ceará possui 50 processos de judicialização do medicamento Ustequinumabe afetando a capacidade de gerir seus recursos. Considerando que a saúde é tida como um direito social, cujo sujeito é a própria população, o SUS foi pensado para fornecer a todos, em todos os graus de complexidade, assistência à saúde, o que não é possível quando o atendimento é por via judicial. Acrescentamos que as agências Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), do Canadá; National Institute for Health and Care Excellence (NICE), do Reino Unido; Scottish Health Technologies Group (SMC), da Escócia; Haute Autorité de Santé (HAS), da França; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), da Austrália, apresentam recomendações favoráveis para o uso de UST em pacientes com DC.” (Estado do Ceará)

“...é inquestionável que a terapia biológica com ustequinumabe é segura e eficaz tanto em pacientes virgens de terapia biológica, quanto em pacientes falhados à terapia com agentes anti-TNF. Desta forma, esta sociedade se manifesta favorável à incorporação desta terapia entre os medicamentos disponibilizados para pacientes com DC. Ao não incorporar o ustequinumabe no PCDT da DC perdemos a chance de oferecer aos nossos pacientes um medicamento eficaz, seguro e com a vantagem de ter um mecanismo de ação distinto dos anti-TNF. Em face à escassez de medicamentos aprovados para o tratamento destes pacientes à nível público, o acesso dos

portadores a mais uma opção terapêutica poderia evitar o surgimento de complicações, internações hospitalares, cirurgias e incapacidade aprovado; além do aumento dos custos indiretos e consequentemente a piora na qualidade de vida dos pacientes com doença de Crohn.” (Associação médica)

15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 125ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 06 de dezembro de 2023, deliberaram por unanimidade, recomendar a incorporação do ustekinumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Após os esclarecimentos feitos pelo demandante e pelo especialista e a apresentação das contribuições de consulta pública, o Comitê entendeu que existe uma necessidade médica não atendida e que o ustekinumabe apresenta benefícios clínicos claros à população de interesse. Apesar do desconto modesto oferecido pela empresa, os parâmetros de custo-efetividade estão dentro do limiar de custo-efetividade proposto pela Conitec. Destacou-se, entretanto, que a incorporação está condicionada à doação da dose de indução, com potencial revisão da proposta comercial junto à empresa caso não seja possível sua efetivação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 861/2023.

16. DECISÃO

PORTRARIA SECTICS/MS Nº 1, DE 22 DE JANEIRO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ustekinumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.062446/2023-53.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE - SUBSTITUTO DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe

conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o ustekinumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - 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.

LEANDRO PINHEIRO SAFATLE

17. CONSIDERAÇÕES ADICIONAIS SOBRE A ANÁLISE ECONÔMICA

17.1 CONTEXTUALIZAÇÃO

Após a incorporação, o medicamento ustekinumabe para o tratamento de doença de Crohn foi pactuado, em âmbito tripartite, no Grupo 1A de financiamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), cuja aquisição é centralizada pelo Ministério da Saúde, com fornecimento dos medicamentos às Secretarias de Saúde dos Estados e Distrito Federal, cabendo-lhe a responsabilidade pela programação, armazenamento, distribuição e dispensação.

Ato contínuo, o Ministério da Saúde iniciou o processo administrativo objetivando firmar a doação das unidades de ustekinumabe 130 mg/26 mL para a indução do tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, conforme oferecido pela empresa durante o processo de avaliação pela Conitec e nos termos do Decreto nº 9.764/2019 e da Instrução Normativa ME nº 06/2020, de maneira desvinculada de qualquer contrato ou processo licitatório vigente.

No entanto, durante as tratativas da negociação, a empresa informou que o dossiê encaminhado para a avaliação da Conitec contemplava proposta comercial de venda da apresentação

de ustequinumabe 45 mg/0,5 mL e a apresentação de ustequinumabe 130 mg/26 mL com desconto de 100%, não considerando o processo como doação, uma vez que a apresentação de 130 mg foi submetida à Conitec como parte de um arranjo comercial sem custo para o Ministério da Saúde.

Nas tratativas administrativas, a empresa informou que o ustequinumabe 130 mg/26 mL não poderia ser ofertado ao Ministério da Saúde como doação, reiterando que se tratava de uma proposta comercial. Assim, foi feita uma nova proposta comercial: a dose de indução (ustequinumabe 130 mg/ 26 mL) com 97% de desconto e a dose de manutenção (ustequinumabe 45 mg/ 0,5 mL) com desconto de 78,4%, gerando um impacto orçamentário em cinco anos no valor de R\$ 114.078.381,00 (cento e quatorze milhões, setenta e oito mil trezentos e oitenta e um reais), sendo este similar ao apresentado em 2023.

Isso posto, e após análise da Consultoria Jurídica junto ao Ministério da Saúde (Conjur/MS), o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SECTICS/MS) encaminhou à Conitec a solicitação de reavaliação da incorporação do medicamento ustequinumabe, considerando a urgência na regularização do atendimento aos pacientes com doença de Crohn com o presente tratamento e a inexistência de alternativa juridicamente viável para a efetivação da doação da apresentação que condicionou a incorporação da terapia.

Em consulta ao sítio eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, em 08/09/2025, verificou-se que há mais de uma empresa com registro válido dos medicamentos ustequinumabe 45 mg/0,5 mL, ustequinumabe 90 mg/mL e ustequinumabe 130 mg/26 mL.

17.2 Resultados econômicos atualizados

Considerando o exposto, o DGITS procedeu à atualização da avaliação econômica e de impacto orçamentário, tomando por base os valores informados pela Janssen-Cilag Farmacêutica: dose de indução (ustequinumabe 130 mg/ 26 mL) com o valor de R\$1.215,00 e a dose de manutenção (ustequinumabe 45 mg/ 0,5 mL) com o preço de R\$2.748,40.

Utilizando o modelo anteriormente apresentado, foram consideradas as recomendações descritas na bula do medicamento. Para o cálculo, considerou-se que um adulto tem peso médio de 70 kg. Assim, conforme a posologia indicada para o tratamento de indução, prevê-se uma única dose intravenosa ajustada ao peso corporal, com dose recomendada de aproximadamente 6

mg/kg. Para o tratamento de manutenção, a primeira administração subcutânea de 90 mg deve ocorrer na semana 8 após a dose de indução intravenosa, seguida de aplicações subsequentes a cada 12 semanas.

Os resultados obtidos no cenário com redução de custo da dose de manutenção - de R\$ 3.054,84 para R\$2.748,40 e custo da dose de indução de R\$ 1.215,00 foram:

- Ano 1 (paciente com peso médio de 70 kg - considerando 8 semanas de fase de indução e demais semanas com fase de manutenção): R\$ 21.889,44/ano
- Demais anos (paciente com peso médio de 70 kg – considerando somente custo de fase de manutenção): R\$ 23.636,24/ano

Utilizando os valores apresentados na redução de preços, foram realizadas novas inferências no modelo econômico apresentado anteriormente. Neste aspecto, destaca-se que no transcorrer de 2 anos, houve reduções de preços de outros medicamentos que eram comparadores dentro do modelo econômico, como o adalimumabe que passou de R\$524,00 para R\$ 126,94 e o infliximabe que passou de R\$2.811,18 para R\$ 300,31.

O resultado do custo efetividade incremental (ICER) foi de R\$58.844,56/QALY para o cenário base. Nesse quesito, destaca-se que o resultado possui um moderado grau de incerteza uma vez que a posologia inicial é peso dependente e as doses de manutenção podem ser alteradas em caso de resultados clínicos abaixo do esperado, conforme recomendação.

No que tange ao impacto orçamentário, os seguintes resultados foram obtidos, utilizando um cenário no qual o tratamento seria para pessoas com contraindicação aos anti-TNF e outro cenário com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF, conforme os Quadro 9 e Quadro 10.

Quadro 9- DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	R\$ 16.943.056	R\$ 17.187.142	R\$ 17.417.837	R\$ 17.637.183	R\$ 17.837.468
Certolizumabe	R\$ 2.083.824	R\$ 2.113.844	R\$ 2.142.217	R\$ 2.169.194	R\$ 2.193.827
Infliximabe	R\$ 37.508.829	R\$ 38.049.190	R\$ 38.559.905	R\$ 39.045.498	R\$ 39.488.893
Ustequinumabe	R\$ -				
TOTAL	R\$ 56.535.709	R\$ 57.350.176	R\$ 58.119.959	R\$ 58.851.875	R\$ 59.520.189
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	R\$ 16.095.903	R\$ 15.468.428	R\$ 14.805.161	R\$ 14.109.746	R\$ 13.378.101
Certolizumabe	R\$ 1.979.633	R\$ 1.902.459	R\$ 1.820.884	R\$ 1.735.355	R\$ 1.645.371
Infliximabe	R\$ 35.633.387	R\$ 34.244.271	R\$ 32.775.920	R\$ 31.236.398	R\$ 29.616.670
Ustequinumabe	R\$ 6.888.089	R\$ 13.974.642	R\$ 21.243.324	R\$ 28.681.128	R\$ 36.258.534
TOTAL	R\$ 60.597.012	R\$ 65.589.800	R\$ 70.645.290	R\$ 75.762.628	R\$ 80.898.675
Impacto Orçamentário	R\$ 4.061.304	R\$ 8.239.624	R\$ 12.525.331	R\$ 16.910.753	R\$ 21.378.486

Fonte: do autor

Quadro 10-DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	R\$ 31.575.133	R\$ 32.030.013	R\$ 32.459.936	R\$ 32.868.710	R\$ 33.241.963
Ustequinumabe	R\$ -				
TOTAL	R\$ 31.575.133	R\$ 32.030.013	R\$ 32.459.936	R\$ 32.868.710	R\$ 33.241.963
Cenário Proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adalimumabe	R\$ 28.417.620	R\$ 25.624.010	R\$ 22.721.955	R\$ 19.721.226	R\$ 16.620.981
Ustequinumabe	R\$ 13.776.179	R\$ 27.949.283	R\$ 42.486.649	R\$ 57.362.256	R\$ 72.517.067
TOTAL	R\$ 42.193.799	R\$ 53.573.293	R\$ 65.208.604	R\$ 77.083.482	R\$ 89.138.048
Impacto Orçamentário	R\$ 10.618.665	R\$ 21.543.281	R\$ 32.748.668	R\$ 44.214.772	R\$ 55.896.086

Fonte: do autor

17.3 Reavaliação

O tema retornou na 145ª Reunião Ordinária da Conitec, tendo sido esclarecido que, durante os trâmites administrativos executados pelo Ministério da Saúde, verificou-se a impossibilidade da continuidade do processo de aquisição do medicamento em questão. Isso porque a Janssen-Cilag Farmacêutica propôs cessão não onerosa e não mais a doação da apresentação a ser usada na dose de indução, como anteriormente ofertado durante o processo de avaliação pela Conitec. Tal situação gerou significativo atraso para conclusão dos processos administrativos de aquisição e disponibilização do fármaco para a população. Assim, visando dirimir quaisquer desavenças e desacordos, o fabricante enviou uma nova proposta de preços. Na ocasião, em 2023, houve a incorporação da tecnologia com a oferta de preço final de R\$3.054,84 para a dose de manutenção e a doação para o tratamento de indução. Posteriormente, de maneira a tentar viabilizar novo acordo, a empresa fabricante propôs então, em 2025, nova oferta de preços, com o valor de R\$1.215,00 para dose de indução e R\$2.748,40 para a dose de manutenção.

A partir dos dados de preços apresentados, foram realizadas novas inferências econômicas, visando definir os valores atualizados na avaliação de custo-efetividade e na avaliação de impacto orçamentário. Observou-se que, após 2 anos da submissão inicial, alguns comparadores tiveram reduções de preços e que a população no primeiro ano da incorporação seria maior, uma vez que a base de dados é a projeção populacional do IBGE, que também foi progressiva.

Em que pese a previsão no modelo econômico do aumento no impacto orçamentário inicial, discutiu-se que haveria um grau de incerteza na análise, uma vez que desde a submissão inicial outra empresa obteve registro do medicamento em questão, podendo, assim, ocasionar ofertas com preços menores durante o processo licitatório e, consequentemente, resultados mais econômicos nas análises.

Ponderou-se, na reunião, que não se tratava de avaliação de desincorporação, uma vez que a proposta comercial oferecia redução nos preços e que os resultados das análises econômicas se mostravam melhores, principalmente no custo de tratamento por paciente.

As justificativas para a incorporação também encontraram respaldo dos membros participantes, uma vez que havia necessidade da atualização do PCDT e que havia pessoas aguardando o tratamento por não mais responder aos tratamentos recomendados até então. Ainda, nessa seara, destacou-se que as incorporações seriam fonte de análises de estudos de pós-incorporação no médio prazo e que com a produção do fármaco por outros fabricantes o processo licitatório poderia lograr sucesso com possíveis reduções de preços. Os membros recomendaram a manutenção da incorporação, ratificando a deliberação anterior e deixando de forma documentada por meio do relatório as novas condições econômicas para incorporação.

18. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Ao segundo dia do mês de outubro de 2025, os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 145ª Reunião Ordinária Conitec deliberaram, por unanimidade, recomendar a manutenção da incorporação do ustekinumabe para o tratamento da doença de Crohn ativa a moderada a grave, conforme PCDT. Os fatores que motivaram a decisão foram relacionados à queda de preços de oferta, melhora nos resultados econômicos e necessária celeridade de oferta do medicamento ao SUS devido aos atrasos administrativos para disponibilização da tecnologia incorporada.

19. REFERÊNCIAS

1. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 [cited 2022 Aug 13];96(3):635–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280528/>
2. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Aug 13];25(1):3–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229216/>
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Coana C. Robbins: patologia básica. 9^a Edição. Rio de Janeiro - RJ: Elsevier; 2013. 587 p.
4. 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 Aug 14];8(4):357–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096379/>
5. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1980 Mar 8 [cited 2022 Aug 14];1(8167):514. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102236/>
6. Brasil / Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn. 2017. 79 p.
7. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis*. 2017 Jan;11(1):3–25.
8. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2013 Dec 15 [cited 2022 Aug 14];7(12):982–1018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184171/>
9. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1984 [cited 2022 Aug 14];30(3):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6735093/>
10. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Panis Y, Valleur P, et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2022 Aug 14];97(12):3102–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12492196/>

11. Tillack C, Seiderer J, Brand S, Göke B, Reiser MF, Schaefer C, et al. Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Aug 14];14(9):1219–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18484672/>
12. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2022 Aug 14];110(3):444–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732419/>
13. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 14];109(5):637–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23670113/>
14. BPS - Banco de Preços em Saúde.
15. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. 2017.
16. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017 Jul 1;92(7):1088–103.
17. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 14];5(1):17–30. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125319303334/fulltext>
18. 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 Aug 13];46(1):20–5. Available from: <http://www.scielo.br/j/ag/a/h6Pp3cLPLzzRQMPYWDWQnvy/?lang=en>
19. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2018 Oct 30 [cited 2022 Aug 13];11:423–9. Available from: <https://www.dovepress.com/inflammatory-bowel-disease-epidemiology-in-sao-paulo-state-brazil-peer-reviewed-fulltext-article-CEG>
20. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis

and Medical Management. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Aug 13];11(1):3–25. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/3/2456546>

21. Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- α -refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2017 Oct;6(7):601–12.
22. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan BG, Lobo AJ, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 16, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2018. p. 1879–92.
23. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. <https://doi.org/101056/NEJMoa1203572>. 2012 Oct;367(16):1519–28.
24. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. 2008;
25. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(20):1946–60.
26. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Aug;48(4):394–409.
27. Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic review with network meta-analysis: Efficacy of induction therapy with a second biological agent in anti-TNF-experienced Crohn's disease patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018.
28. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Rep*. 2016 Dec;68(6):1237–43.
29. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 18];358. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935701/>
30. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula profissional - Stelara[®] (ustekinumab) - Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

31. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
32. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabela CMED. 2018.
33. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Repo.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde. 2014;
35. NICE. Single Technology Appraisal: Ustekinumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. 2015;
36. Ministério da Saúde. Vedolizumabe no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave. 2022;
37. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. 2022;
38. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2021.
39. Biblioteca Virtual em Saúde - Ministério da Saúde. 71% dos brasileiros têm os serviços públicos de saúde como referência | Biblioteca Virtual em Saúde MS. 2022.
40. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. Clin Exp Gastroenterol. 2018 Oct;11:423–9.
41. Zaltman C, Parra RS, Sasaki 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. 2021 Jan;27(2):208–23.
42. Ministério da Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. 2019;445:1–75.
43. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30 year review. Gut. 2002;50(4):485–9.
44. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em maio de 2023. Disponível em: www.cortellis.com.
45. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2023. Disponível em:

[https://clinicaltrials.gov/.](https://clinicaltrials.gov/)

46. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em maio de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
47. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em maio de 2023. Disponível em: www.fda.gov.
48. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2023. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines](http://www.ema.europa.eu/en/medicines).
49. Página inicial do NICE – National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2023. Disponível em: [https://www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk).
50. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ustekinumab. Common Drug Review - CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. 2017.
51. The National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Technology appraisal guidance: Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. 2018;
52. Healthcare Improvement Scotland. Ustekinumab (Stelara®). 2016.

ANEXO I – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

**Ustequinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa
moderada a grave**

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da incorporação do ustekinumabe (UST) para o tratamento de doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave em pacientes com indicação de terapia biológica e com contraindicação, falha ou intolerância aos anti-TNF no SUS, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS). Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela parceria entre o Núcleo de Investigação Clínica em Medicamentos do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Nuclimed/HCPA) e a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do UST, para a indicação solicitada, na perspectiva do SUS.

2. DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Pergunta: O ustequimumabe (UST) é uma alternativa segura e eficaz para pacientes com doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave com (1) indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF e para (2) pacientes com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF?

População-alvo: Pacientes diagnosticados com doença de Crohn (DC) ativa moderada a grave;

Tecnologia: Ustequimumabe;

Comparador: (1) Azatioprina, corticosteroides, metotrexato e placebo;

(2) Adalimumabe (ADA), certolizumabe pegol (CZP), infliximabe (IFX) e placebo;

Processo de busca e análise de evidências científicas: A busca de evidências sobre o tema foi feita nas bases de dados Pubmed, Embase e Cochrane Libraby. Foram incluídas revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ensaios clínicos randomizados que tenham avaliado o uso do UST em pacientes diagnosticados com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF e com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. A avaliação da qualidade metodológica foi obtida a partir da utilização da ferramenta AMSTAR 2 para revisões sistemáticas e Rob 2.0 para ensaios clínicos randomizados. A graduação da certeza da evidência foi realizada através do GRADE.

Síntese das evidências: Foram incluídos 13 estudos nesta revisão sistemática (RS), seis RS com meta-análise e sete ECRs. Dentre os efeitos desejáveis, o UST demonstrou superar o placebo para obtenção de resposta clínica e remissão clínica em pacientes com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. Contudo, UST não apresentou benefícios adicionais ao ser comparado com o ADA, IFX e CZP. Com relação ao perfil de segurança, o UST se assemelhou a todos os comparadores. Foi encontrado um estudo abordando a melhora na qualidade de vida de pacientes com DC ativa moderada a grave em uso de UST comparado ao placebo (47). Ainda, é importante destacar que não foram encontrados estudos que abordassem o uso de UST para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF.

Qualidade da evidência (GRADE):

Ustequimumabe *versus* placebo

Resposta clínica	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Remissão clínica	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos gerais	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos sérios	(X) Alta	() Moderada	() Baixa	() Muito baixa

Ustequimumabe *versus* adalimumabe

Resposta clínica	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Remissão clínica	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos gerais	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
Eventos adversos sérios	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa

Ustequimumabe *versus* certolizumabe

Resposta clínica	() Alta	(X) Moderada	() Baixa	() Muito baixa
------------------	----------	--------------	-----------	-----------------

Remissão clínica	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos gerais	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Eventos adversos sérios	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Ustequinumab versus certolizumab				
Remissão clínica	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa

4. CONTEXTO

4.1 Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança do medicamento UST, para o tratamento da DC, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

5. PERGUNTA DE PESQUISA

A pergunta de pesquisa foi estruturada de acordo com o acrônimo PICO (população, intervenção, comparador e *outcomes* [desfechos]). Devido a abrangência da pergunta de pesquisa, foram elaborados dois acrônimos PICOS, os quais podem ser visualizados no Quadro 1 e 2.

Quadro 1. Pergunta PICO1 (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF.
Intervenção (tecnologia)	Ustequinumabe.
Comparador	Azatioprina, corticosteroides, metotrexato e placebo.
Desfechos (Outcomes)	Remissão clínica; Eventos adversos; Qualidade de vida.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas.

Quadro 2. Pergunta PICO2 (paciente, intervenção, comparação e *outcomes* [desfecho]) elaborada pelo demandante.

População	Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF.
Intervenção (tecnologia)	Ustequinumabe.
Comparador	Adalimumabe, certolizumabe pegol, infliximabe e placebo.
Desfechos (Outcomes)	Remissão clínica; Eventos adversos; Qualidade de vida.
Tipo de estudo	Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas.

Pergunta: O UST é uma alternativa segura e eficaz para pacientes com DC ativa moderada a grave com indicação de terapia biológica e contraindicação, falha ou intolerância aos anti-TNF ou com indicação de terapia biológica e a um anti-TNF?

5.1 População

- (1) Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF;
- (2) Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF;

Falha primária foi caracterizada como falha no tratamento de indução da remissão da DC, seja ele feito por corticosteroides, azatioprina, metotrexato ou um anti-TNF; falha secundária foi considerada como não resposta ao tratamento de indução com uma segunda opção de tratamento, administrada logo após a falha primária, porém sem resultado esperado.

5.2 Intervenção

Ustequinumabe.

5.3 Comparador

Corticosteroides (prednisona ou metilprednisolona):

A prednisona e a metilprednisolona produzem efeitos metabólicos intensos e diversos, modificando a resposta imunológica do organismo a diferentes estímulos. Dentre os efeitos metabólicos produzidos pelos corticosteroides, está a inibição da expressão de citocinas e seus mediadores inflamatórios. Não está claro se seus efeitos são sistêmicos ou locais (mucosa) (48).

Azatioprina:

Dentre os seus principais mecanismos de ação, está a inibição de muitas vias da biossíntese de ácidos nucleicos, levando a redução da proliferação de células envolvidas na determinação e amplificação da resposta imune. Por causa desses mecanismos, o efeito terapêutico da azatioprina pode se mostrar evidente somente após algumas semanas de uso, sugerindo um período de latência do efeito (49).

Metotrexato:

O mecanismo de ação do metotrexato no tratamento das doenças inflamatórias intestinais não é bem claro. O mais provável é que seja devido a sua ação na IL-1, através do mimetismo molecular com diidrofolato redutase, levando ao desacoplamento da óxido nítrico sintase que, consequentemente, leva ao aumento da sensibilidade das células T à apoptose e a uma redução da resposta imune (50).

Infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol:

O infliximabe é um anticorpo quimérico anti-TNF administrado por via intravenosa. O adalimumabe é um anticorpo monoclonal anti-TNF totalmente humanizado administrado por via subcutânea por auto-injeção. O certolizumabe pegol é um fragmento de anticorpo FaB de uma molécula anti-TNF humanizada administrado por via subcutânea por auto-injeção (51).

5.4 Desfechos

Maior relevância: Remissão clínica; Resposta clínica;

Menor relevância: Eventos adversos gerais; Eventos adversos sérios; Qualidade de vida.

5.5 Tipos de estudo

Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas.

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1 Termos de busca e bases de dados

Com base nas perguntas PICOs estruturadas acima, foi realizada uma busca em 24 de junho de 2022. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: Medline (PUBMED), EMBASE e Cochrane Library. O Quadro 3 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (Pubmed)	#1 "Crohn's Enteritis"[Title/Abstract] OR "Crohn Disease"[MeSH Terms]	385

	#2 "Ustekinumab"[Title/Abstract] OR "Ustekinumab"[MeSH Terms] #1 AND #2	
EMBASE	ustekinumab:ab,ti AND ('crohn disease':ab,ti OR 'crohn disease':exp OR 'crohn disease')	1.668
The Cochrane Library	Ustekinumab in Title Abstract Keyword AND "Crohn's disease" in Title Abstract Keyword	276
Total		2.329

6.2 Seleção de estudos

Critérios de inclusão: Os estudos compreendidos neste documento foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: Meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos que tenham avaliado o uso de UST em pacientes com DC. Além disso, foram considerados estudos que tenham apresentado ao menos um dos seguintes desfechos: eficácia (resposta clínica e remissão clínica); segurança (efeitos adversos, infecções) e qualidade de vida.

Critérios de exclusão: Foram excluídos desta revisão sistemática resumos ou pôsteres de congresso, comentários, cartas ao editor, editoriais, diretrizes, relatórios técnicos, protocolos de estudos, estudos in silico; estudos publicados em caracteres não-romanos (chinês, russo etc.) e estudos com dados incompletos, não sendo passíveis de extração.

A Figura apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção de estudos.

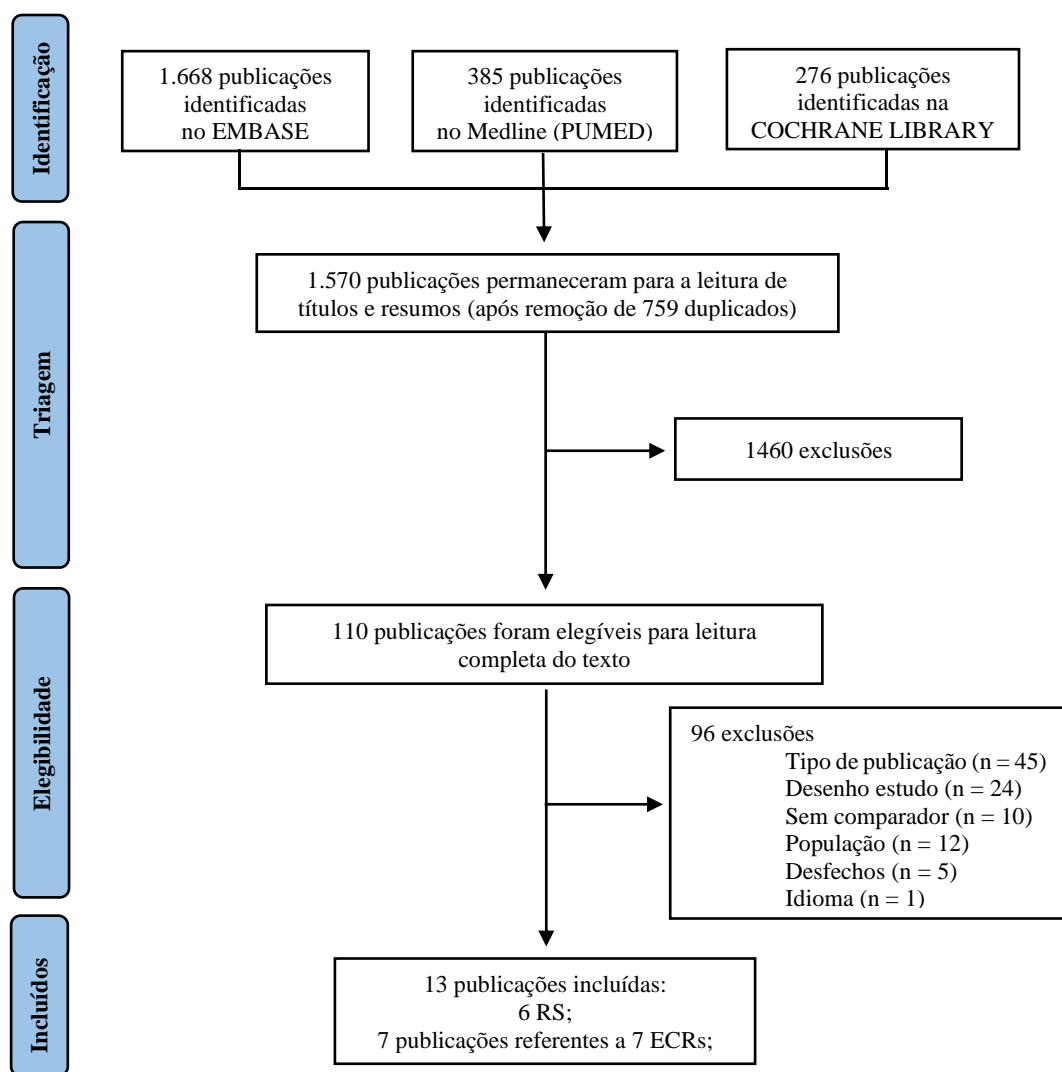


Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos

6.3 Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, no Quadro 4 são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste relatório.

Quadro 4. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada

Autor, ano	Acrônimo do estudo	Delineamento do estudo	N*	População	Tecnologia avaliada versus comparador
Revisões sistemáticas					
Kawalec et al, 2017 (21)	-	RSMA	2 ECR – CERTIFI e UNITI-1 (380 pacientes no grupo intervenção e 379 no grupo placebo)	Pacientes com DC com falha no tratamento anti-TNF; não respondedores primários (falta de resposta ao tratamento) e secundários (resposta ao tratamento que não foi mantida) ou pacientes intolerantes	UST vs placebo
Lee J. M. et al, 2018 (22)	-	RSMA	27 estudos no total, porém somente 3 estudos avaliaram o UST (318 pacientes)	Pacientes adultos com DC (>16 anos) com qualquer forma de doença fistulizante. Os pacientes avaliados estavam em uso concomitante de 5-aminossalicilatos, corticosteroide, imunossupressor e, em alguns casos, expostos previamente aos inibidores de TNF	UST vs Placebo
Mocko et al, 2016 (28)	-	RSNA	10 ECR, porém apenas 1 era sobre UST: Sandborn W. J. et al, 2012 (CERTIFI) (23)	Pacientes com mais de 15 anos de idade com DC ativa, conforme definido por critérios clínicos, radiográficos e endoscópicos convencionais (IADC>150)	IFX, ADA, VDZ, CZP e UST
Pagnini et al, 2018 (27) Incluiu o ECR: - Sandborn et al, 2008 (24)	-	RSNA	8 ECR (1.281 pacientes grupo intervenção e 733 no grupo placebo)	Pacientes com DC previamente tratados com um agente anti-TNF	ADA, IFX, CZP, VDZ, NTZ e UST
Singh et al, 2018 (26)	-	RSNA	6 ECR (1.606 participantes) terapia de segunda linha 9 ECR (1.854 participantes)	Pacientes adultos (idade>18 anos) com DC moderada-grave (IADC >220, mas <450) que eram virgens de tratamento (primeira linha) ou previamente expostos a agentes anti-TNF (segunda linha);	IFX, ADA, CZP, VDZ, UST e placebo

) terapia de manutenção		
Singh et al, 2021 (52) Incluiu os ECRs: - Feagan et al, 2016 (25) - Sandborn et al, 2012 (CERTIFI) (23)		RSNM A	Foram incluídos 31 estudos (8.020 pacientes), no entanto, apenas dez ECRs avaliaram a eficácia da indução em pacientes com exposição biológica prévia e 15 ensaios clínicos randomizados avaliaram a manutenção da remissão em pacientes com DC moderada a grave	Pacientes adultos (idade ≥18 anos) com DC moderada a grave (definida como IADC= 220–450), que receberam um tratamento biológico com antagonistas de TNF (IFX, ADA ou CZP), antiintegrina (VDZ), agentes anti-IL-12/23p40 (UST) ou anti-IL-23p19 (risanquizumabe), isoladamente ou em combinação com imunossupressores, como seu biológico de primeira linha ou após exposição biológica prévia UST usado como 2 ^a linha de tratamento;	Antagonistas do TNF alfa (IFX, ADA ou CZP), VDZ, UST ou RZM, isoladamente ou em combinação com imunossupressores
Ensaios clínicos randomizados					
Sandborn, 2008 (24)	NCT002651 22 CINT01275	ECR duplo-cego, de grupo paralelo e cruzado, multicêntrico	<u>1) Placebo- UST 90 mg:</u> 26 <u>2) UST 90 mg - placebo:</u> 25 <u>3) Placebo- UST 4,5 mg/kg:</u> 27 <u>4) UST 4,5 mg/kg placebo:</u> 26	Pacientes adultos com DC moderada a grave de pelo menos 6 semanas de duração e com IADC de 220 a 450 pontos (variação de 0 a 600 pontos; pontuações maiores indicam doença mais grave), confirmada por radiografia ou endoscopia. Duas populações foram estudadas: a população 1 recebeu pelo menos um dos seguintes: 5-aminossalicilatos, antibióticos, corticosteroides, azatioprina, 6-mercaptopurina ou metotrexato; doses ou regimes submáximos de IFX (ou seja, apenas 1-2 doses de indução de IFX 5 mg/kg, ou doses de manutenção de IFX 5 mg/kg a cada 8 semanas sem encurtar o intervalo de dosagem ou escalar para IFX 10 mg/kg ou intolerância ao IFX); ou outros agentes anti-TNF α e a população 2 compreende não respondedores a uma indução de 3 doses de IFX 5 mg/kg (não respondedores primários) ou respondedores iniciais que perderam resposta durante a terapia de manutenção a cada 8 semanas, apesar	Placebo subcutâneo, UST (subcutâneo - 90 mg), placebo intravenoso e UST (4,5 mg/kg)

				do aumento da dose para 10 mg/kg (não respondedores secundários), conforme determinado pelo investigador.	
Sandborn, 2012 (CERTIFI) (23)	NCT007716 67 (CERTIFI)	ECR de fase 2, duplo-cego e controlado por placebo em 153 centros em 12 países	526 pacientes	Pacientes com 18 anos e história de DC há pelo menos 3 meses com pontuação no IADC de 220 a 450 pontos; as pontuações variam de aproximadamente 0 a 600, com pontuações mais altas indicando doença mais grave e uma mudança de 50 pontos indicando a diferença clinicamente importante mínima. Todos os pacientes preencheram os critérios especificados para uma <u>não resposta primária</u> , uma <u>não resposta secundária</u> ou efeitos colaterais inaceitáveis após receber um antagonista de TNF em uma dose aprovada.	UST vs Placebo
Feagan, 2016 (25)	NCT013693 29 (UNITI-1) NCT013693 42 (UNITI-2) NCT013693 55 (IM-UNITI)	ECR, fase 3 duplo-cego, paralelo	UST 130 mg vs 6 mg/kg vs placebo: <u>UNITI-1:</u> 245 vs 249 vs 247 <u>UNITI-2:</u> 209 vs 209 vs 210 UST 90 mg a cada 12 semanas vs 90 mg a cada 8 semanas vs placebo: <u>UNITI-2:</u> 132 vs 132 vs 133	Pacientes adultos com DC por pelo menos 3 meses e com IADC de 220 a 450 <u>UNITI-1:</u> pacientes deveriam ter recebido um ou mais antagonistas de TNF e não ter tido resposta <u>UNITI-2:</u> pacientes deveriam apresentar falha no tratamento ou EA quando tratados com imunossupressores (azatioprina, mercaptopurina ou metotrexato) ou glicocorticoides. <u>IM-UNITI:</u> Pacientes que completaram UNITI-1 ou UNITI-2 puderam se inscrever no estudo de manutenção IM-UNITI. A população primária (randomizada) no IM-UNITI consistiu em pacientes que tiveram uma resposta clínica à terapia de indução com UST.	<u>UNITI-1 e 2:</u> UST 130 mg vs UST 6 mg/kg vs placebo <u>IM-UNITI:</u> UST 90 mg a cada 12 semanas vs UST 90 mg a cada 8 semana
Rutgeerts, 2018 (53)	NCT013693 29 (UNITI-1) NCT013693 42 (UNITI-2) NCT013693 55 (IM-UNITI)	ECR, fase 3 duplo-cego, paralelo	- 332 pacientes	Pacientes adultos com DC moderada a grave em terapia de indução (UNIT1 e 2) e de manutenção (IM-UNIT) UST usado como 2ª linha de tratamento – mesma população acima	UST vs Placebo
Sands et al, 2018 (47)	NCT013693 29 (UNITI-1) NCT013693 42 (UNITI-2)	ECR, fase 3 duplo-cego, paralelo	- População avaliada: <u>UNITI-1:</u> 741 <u>UNITI-2:</u> 627	Pacientes com DC ativa moderada a grave e com resposta inadequada ou intolerância aos antagonistas do TNF [UNITI-1] ou terapia convencional [UNITI- 2].	UST vs placebo

	NCT013693 55 (IM-UNITI)		<u>IM-UNITI:</u> 627	Pacientes com resposta clínica ao UST na semana 8 foram re-randomizados na população de manutenção primária em IM-UNITI para receber placebo subcutâneo ou UST 90 mg a cada 12 semanas	
Pool de análises					
Ghosh et al, 2019 (54)	Estudos de fase 2: NCT002651 22 (Sandborn, 2008) NCT007716 67 (CERTIFI) (Sandborn, 2012) Estudos de fase 3: NCT013693 29 (UNITI-1) NCT013693 42 (UNITI-2) NCT013693 55 (IM-UNITI)	Pool dos estudos primários	UNITI-1, fase II: população 1: doença ativa: 104, população 2: falha ao infliximabe: 27 UNITI-1, fase III: 741 pacientes UNITI-2, fase III: 628 pacientes IM-UNITI: 596 pacientes CERTIFI: 394 UST vs 132 placebo	Pacientes com DC que receberam pelo menos uma dose de UST (IV ou SC) Pacientes que não responderam inicialmente, responderam inicialmente, mas depois perderam a resposta e/ou foram intolerantes a tratamentos anteriores com anti-TNF, imunomoduladores ou corticosteroides	UST vs placebo
Sandborn et al, 2021 (55)	Estudos de fase 2: NCT002651 22 (Sandborn, 2008) NCT007716 67 (CERTIFI) (Sandborn, 2012) Estudos de fase 3: NCT013693 29 (UNITI-1) NCT013693 42 (UNITI-2) NCT013693 55 (IM-UNITI) NCT024072 36 (UNIFI)	Pool dos estudos primários	UST 130 mg vs 6 mg/kg vs placebo: <u>UNITI-1:</u> 245 vs 249 vs 247 <u>UNITI-2:</u> 209 vs 209 vs 210 <u>IM-UNITI:</u> 132 vs 132 vs 133	Pacientes com DC que receberam pelo menos uma dose de UST (IV ou SC)	UST vs placebo

Nota: ADA: adalimumab, IFX: infliximab, CZP: certolizumab pegol, NTZ: natalizumab; RZM: risanquizumab; UST: ustekinumab, VDZ: vedolizumab

Síntese dos resultados dos desfechos avaliados

Revisões sistemáticas

Foram encontradas seis revisões sistemáticas referentes ao tratamento de pacientes com DC. Todas as revisões sistemáticas tinham meta-análise, sendo quatro dessas com meta-análise em rede. As principais características das revisões sistemáticas estão apresentadas na Quadro 5.

Quadro 5. Resultados dos desfechos avaliados nas revisões sistemáticas

Autor, ano	Estudos incluídos	Alternativas	Desfechos	Resultados	Conclusão
Kawalec et al, 2017 (21)	2 ECR – CERTIFI e UNITI-1	UST vs placebo	Resposta ao tratamento Remissão clínica Eventos adversos gerais e graves	<p>Resposta ao tratamento (6 semanas):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Refratários ao tratamento com anti-TNF: 136 de 380 vs 84 de 379, RR 1,62 (IC 95% 1,28-2,04, p<0,001) - Não respondedores primários: RR 1,14 (0,71-1,82, p=0,60) - Não respondedores secundários: RR 1,98 (1,49-2,63, p<0,001) - Intolerante a terapia com anti-TNF: RR 1,47 (1,01-2,13, p=0,04) - Que falharam ao tratamento prévio anti-TNF: RR 2,19 (1,53-3,14, p<0,001) <p>Remissão clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Refratários ao tratamento TNF: 62 de 380 vs 36 de 379, RR 1,72 (IC 95% 1,17-2,53, p=0,006) <p>Algum evento adverso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Refratários ao tratamento TNF: 244 de 380 vs 253 de 377, RR 0,96 (IC 95% 0,86-1,06, p=0,40) <p>Evento adverso grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Refratários ao tratamento TNF: 27 de 380 vs 26 de 377, RR 1,03 (IC 95% 0,61-1,73, p=0,91) <p>Infecção grave:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Refratários ao tratamento TNF: 12 de 380 vs 4 de 377, RR 2,98 (IC 95% 0,97-9,13, p=0,06) 	<p>A resposta clínica foi significativamente maior para pacientes com falha de antagonista de TNF-α que receberam UST, bem como em subgrupos de pacientes não respondedores secundários ou pacientes intolerantes, mas não no caso de não respondedores primários. Ainda, UST mostrou-se tão seguro quanto placebo na indução, bem como na fase de manutenção da terapia.</p>
Lee et al, 2018 (22)	2 ECR + 1 pool de análise CERTIFI e UNITI-1 e 2	UST vs Placebo	-Indução da resposta da fistula e as taxas de remissão em pacientes não expostos a anti-TNF	<p>Indução da resposta da fistula e as taxas de remissão em pacientes não expostos a anti-TNF: RR: 1,55 (IC95% 0,86 – 2,80)</p> <p>Remissão da fistula em pacientes não expostos a anti-TNF</p>	<p>Para pacientes previamente expostos a anti-TNF, foi observado uma diferença estatisticamente</p>

			<ul style="list-style-type: none"> -Remissão da fístula em pacientes não expostos a anti-TNF -Manutenção da resposta da fístula em pacientes expostos a anti-TNF 	<p>RR: 1,77 (IC95% 0,93 – 3,37; p = 0,08)</p> <p>Manutenção da resposta da fístula em pacientes expostos a anti-TNF RR: 1,82 (IC95% 1,04 – 3,17; p = 0,04)</p>	significativa em favor do UST.
Mocko et al, 2016 (28)	10 ECR Porém apenas um fala sobre UST – CERTIFI (23)	IFX, ADA, VDZ, CZP e UST	<p>Perfil de segurança na fase de indução</p> <p>Perfil de segurança para evento adverso individual para a fase de indução</p>	<p>FASE DA INDUÇÃO:</p> <p>Qualquer evento adverso (n= 5 ECRs):</p> <ul style="list-style-type: none"> -<u>UST vs ADA</u>: OR 1.17(0.36–4.25) -<u>UST vs CZP</u>: OR 0.63(0.29–1.44) -<u>UST vs VDZ</u>: OR 1.14(0.54–2.38) <p>Eventos adversos sérios (n= 5 ECRs):</p> <ul style="list-style-type: none"> -<u>UST vs ADA</u>: OR 0.95(0.09–7.29) -<u>UST vs CZP</u>: OR 0.46(0.11–2.06) -<u>UST vs VDZ</u>: OR 1.62(0.48–5.16) <p>Infecções (n= 5 ECRs):</p> <ul style="list-style-type: none"> -<u>UST vs ADA</u>: OR 0.52(0.05–2.69) -<u>UST vs CZP</u>: OR 0.65(0.26–1.65) -<u>UST vs VDZ</u>: OR 1.07(0.49–2.29) <p>Reação no sítio de injeção (n= 3 ECRs)</p> <ul style="list-style-type: none"> -<u>UST vs ADA</u>: OR 0.52(0.05–4.09) -<u>UST vs VDZ</u>: OR 0.56(0.09–3.16) <p>EA levando a descontinuação no estudo (n= 3 ECRs)</p> <ul style="list-style-type: none"> -<u>UST vs ADA</u>: OR 1.10(0.05–11.10) -<u>UST vs CZP</u>: OR 0.70(0.15–3.40) 	Não houve diferenças estatisticamente significativas no perfil de segurança entre os medicamentos biológicos analisados (IFX, ADA, VDZ, CZP e UST) no tratamento de pacientes com DC.
Pagnini et al, 2018 (27)	8 ECR	ADA, IFX, CZP, VDZ, NTZ e UST	Remissão clínica após o tratamento biológico secundário	<p>Remissão após o tratamento biológico</p> <ul style="list-style-type: none"> -<u>UST vs placebo</u>: OR 1,42 (IC 95% 1,01-3,41) -<u>UST vs ADA</u>: OR 1,88 (IC 95% 0,75-3,23) -<u>UST vs VDZ</u>: OR 1,42 (IC 95% 0,63-3,21) -<u>UST vs NTZ</u> OR 1,13 (IC 95% 0,50-2,50) 	Em pacientes com DC que receberam tratamento prévio com anti-TNF, a administração secundária do UST pode ser eficiente na remissão da doença,

			Resposta clínica após o tratamento biológico secundário	<p>SUCRA: 89,8% ADA, 74,0% VDZ; 47% UST, 37,7% NTZ, 1,5% placebo</p> <p>Resposta após o tratamento biológico</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>UST vs placebo:</u> OR 2,15 (IC 95% 0,87-5,31) - <u>UST vs ADA:</u> OR 1,03 (IC 95% 0,25-4,19) - <u>UST vs VDZ:</u> OR 1,22 (IC 95% 0,35-4,55) - <u>UST vs NTZ</u> OR 1,07 (IC 95% 0,25-4,50) - <u>UST vs CZP:</u> OR 1,64 (IC 95% 0,37-7,14) <p>SUCRA: 68,0% NTZ, 65,6% UST, 63,6% ADA, 54,2% VDZ; 36,1% CZP e 12,5% placebo</p>	principalmente quando comparado ao placebo.
Singh et al, 2018 (26)	6 ECR (1.606 participantes) terapia de segunda linha 9 ECR (1.854 participantes) terapia de manutenção	Intervenção: terapia biológica com agentes anti-TNF (IFX, ADA, CZP) e agentes anti-integrina (VDZ) ou agentes anti-IL12/23 (UST) Comparador: outro agente biológico ou placebo;	<p>Terapia de indução: Eficácia da indução da remissão clínica (IADC <150); Resposta clínica (CR-100, definida como redução de ≥100 pontos no IADC desde a linha de base)</p> <p>Terapia de manutenção: Manutenção da remissão clínica (IADC <150); Eventos adversos graves (definidos pelo estudo) e infecções</p>	<p>TERAPIA DE INDUÇÃO</p> <p>Terapia Biológica de 2^a linha</p> <ul style="list-style-type: none"> - Indução da remissão clínica <p>Meta-análise direta - UST vs Placebo: OR 2,66 (1,71-4,14)</p> <p>Meta-análise em rede</p> <ul style="list-style-type: none"> - UST vs ADA: OR 0,72 (0,28-1,85) - UST vs VZP: OR 1,68 (0,68-4,15) - UST vs Placebo: OR 2,58 66 (1,50-4,44) <p>SUCRA: ADA: 0,91, UST: 0,71, VDZ: 0,35</p> <p>- Indução de resposta clínica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>UST vs Placebo:</u> OR 2,51 (1,37-4,61) - <u>UST vs VDZ:</u> OR 1,54 (0,62-3,79) - <u>UST vs ADA:</u> OR 1,14 (0,44-2,95) <p>TERAPIA DE MANUTENÇÃO</p> <p>Remissão clínica: Meta-análise direta</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>UST vs Placebo:</u> OR 2,02 [1,35, 0,03] <p>Remissão clínica: Meta-análise em rede</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>UST vs Placebo:</u> OR 2,02 (1,35-3,03) - <u>UST vs VDZ:</u> OR 0,87 (0,51-1,59) - <u>UST vs CZP:</u> OR 0,90 (0,51-1,59) 	Comparações indiretas sugerem que UST é um agente de segunda linha preferido, para indução de remissão em pacientes com DC moderada a grave.

				<p>- <u>UST vs ADA</u>: OR 0,46 (0,24-0,87) - <u>UST vs IFX</u>: OR 0,71 (0,37-1,36)</p> <p>SUCRA: ADA 0,97, IFX 0,68, VDZ 0,52, CZP: 0,48 UST 0,36</p> <p>Eventos adversos sérios:</p> <p>Meta-análise direta: UST vs Placebo: OR 0,62 [0,30, 1,31] SUCRA: UST 0,72, ADA 0,68, CZP: 0,53, IFX 0,42, VDZ 0,25</p> <p>Qualquer infecção: Meta-análise direta: UST vs Placebo: OR 0,94 [0,58, 1,52]</p> <p>Risco de qualquer infecção:</p> <p>Meta-análise em rede</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>UST vs Placebo</u>: OR 0,94 (0,58-1,52) - <u>UST vs VDZ</u>: OR 0,83 (0,43-1,61) - <u>UST vs CZP</u>: OR 0,31 (0,06-1,69) - <u>UST vs ADA</u>: OR 0,63 (0,35-1,13) - <u>UST vs IFX</u>: OR 1,12 (0,59-2,13) <p>SUCRA: IFX: 0,83, UST: 0,71, VDZ: 0,47, ADA 0,22 e CZP: 0,12</p>	
Singh, 2021 (52)	31 ECR, sendo que dez avaliaram terapia de 2ª linha com biológicos e 15 ECR avaliaram terapia de manutenção	ADA e ADA + azatioprina, IFX e IFX+azatioprina, CZP e RZM e VDZ e UST	<p>Remissão clínica em pacientes não tratados previamente com biológicos</p> <p>Resposta clínica em pacientes não tratados previamente com biológicos</p> <p>Indução da remissão clínica em pacientes</p>	<p>Remissão APÓS do tratamento biológico</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>UST vs ADA</u>: OR 0,56 (IC 95% 0,25-1,22) - <u>UST vs VDZ</u>: OR 1,57 (IC 95% 0,80-3,06) - <u>UST vs placebo</u>: OR 1,97 (IC 95% 1,31-2,97) <p>Resposta APÓS do tratamento biológico</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>UST vs ADA</u>: OR 1,13 (IC 95% 0,51-2,51) - <u>UST vs VDZ</u>: OR 1,40 (IC 95% 0,68-2,87) - <u>UST vs placebo</u>: OR 2,47 (IC 95% 1,49-4,09) <p>Manutenção da remissão</p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>IFX vs UST</u>: OR 1,13 (IC 95% 0,53-2,40) - <u>IFX + azatioprina vs UST</u>: OR 1,67 (IC 95% 0,64-4,35) - <u>ADA vs UST</u>: OR 1,31 (IC 95% 0,76-2,26) 	No tratamento de segunda linha: Comparações indiretas não mostraram benefício do UST em relação as demais terapias de remissão e resposta. Quando avaliado o risco de infecção: ADA apresentou maiores probabilidade de infecções do que o UST.

			<p>previamente tratados com terapia biológica</p> <p>Indução da resposta clínica em pacientes previamente tratados com terapia biológica</p> <p>Manutenção da remissão clínica em pacientes com DC moderada a grave</p> <p>Risco de infecções</p>	<p>- <u>ADA + azatioprina vs UST</u>: OR 1,16 (IC 95% 0,47-2,88)</p> <p>- <u>UST vs RZM</u>: OR 1,49 (IC 95% 0,70-3,17)</p> <p>- <u>UST vs VDZ</u>: OR 1,27 (IC 95% 0,69-2,36)</p> <p>- <u>UST vs CZP</u>: OR 1,17 (IC 95% 0,56-2,42)</p> <p>- <u>UST vs placebo</u>: OR 2,62 (IC 95% 1,66-4,13)</p> <p>Risco de infecção</p> <p>- <u>IFX vs UST</u>: OR 0,79 (IC 95% 0,45-1,36)</p> <p>- <u>IFX + azatioprina vs UST</u>: OR 0,67 (IC 95% 0,33-1,33)</p> <p>- <u>ADA vs UST</u>: OR 1,45 (IC 95% 1,03-2,02)</p> <p>- <u>UST vs VDZ</u>: OR 0,75 (IC 95% 0,38-1,49)</p> <p>- <u>UST vs CZP</u>: OR 0,88 (IC 95% 0,34-2,29)</p> <p>- <u>UST vs placebo</u>: OR 0,74 (IC 95% 0,44-1,24)</p>	
--	--	--	---	--	--

Legenda: ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; IC: intervalo de confiança; ICR: Intervalo de credibilidade; IFX: infliximabe; NTZ: natalizumabe; OR: *odds ratio*; RR: risco relativo; TNF: fator de necrose tumoral, RZM: risanquizumabe; UST: ustequinumabe; VDZ: vedolizumabe pegol;

Ensaios clínicos randomizados

De acordo com a revisão sistemática conduzida, foram incluídas sete publicações referentes à ECR (três destas publicações já se encontram inclusas nas revisões sistemáticas citadas acima). As principais características dos estudos citados estão apresentadas na Quadro 6

Quadro 6. Resultados dos desfechos avaliados nos ensaios clínicos randomizados

Autor, ano	Delineamento do estudo	Alternativas	Desfechos	Resultados	Conclusão
Sandborn, 2008 (24)	ECR duplo-cego, de grupo paralelo e cruzado, multicêntrico	<u>Placebo/UST 90 mg:</u> 26 <u>UST 90 mg/ placebo:</u> 25 <u>Placebo/UST 4,5 mg/kg:</u> 27 <u>UST 4,5 mg/kg/ placebo:</u> 26	Resposta clínica Remissão clínica Evento adverso Evento adverso levando a descontinuação Evento adverso grave e Infecção grave	<p>UST SC vs placebo SC vs UST IV vs placebo IV/ combinado UST vs placebo:</p> <p>Resposta clínica:</p> <p>Semana 2: 42% vs 44% vs 22% vs 39%, Semana 4: 31% vs 52% vs 30% vs 54%, Semana 6: 39% vs 52% vs 22% vs 54%, Semana 8: 50% vs 48% vs 30% vs 50%</p> <p>Remissão clínica:</p> <p>Semana 2: 12% vs 24% vs 7% vs 19%, Semana 4: 15% vs 24% vs 15% vs 27%, Semana 6: 23% vs 28% vs 11% vs 23%, Semana 8: 23% vs 24% vs 11% vs 27%</p> <p>Evento adverso:</p> <p>68% vs 85% vs 74% vs 73%</p> <p>EA levando à descontinuação:</p> <p>0% vs 8% vs 8% vs 12%</p> <p>Evento adverso grave: 0% vs 8% vs 7% vs 4%</p> <p>Infecção grave: 16% vs 19% vs 15% vs 27%</p> <p>UST combinado vs placebo combinado:</p> <p>Resposta clínica:</p> <p>Semana 2: 41% vs 32%, $p=0,335$, Semana 4: 53% vs 30%, $p=0,02$, Semana 6: 53% vs 30%, $p=0,019$, Semana 8: 49% vs 40%, $p=0,337$</p> <p>Remissão clínica:</p> <p>Semana 2: 22% vs 9%, $p=0,089$, Semana 4: 26% vs 15%, $p=0,191$, Semana 6: 26% vs 17%, $p=0,290$, Semana 8: 26% vs 17%, $p=0,292$</p> <p>Evento adverso: 71% vs 79%, EA levando à descontinuação: 4% vs 10%</p>	O UST induziu uma resposta clínica em pacientes com DC moderada a grave, especialmente em pacientes que receberam previamente IFX.

					EA grave: 4% vs 6% Infecção grave: 0% vs 0%	
Sandborn , 2012 (CERTIFI) (23)	ECR de fase 2b, duplo-cego e controlado por placebo	CERTIFI UST (6 mg/Kg e 90 mg/Kg) vs Placebo	Eventos adversos graves relatados durante a fase de indução e fase de remissão clínica		<p>UST 6 mg/Kg Vs Placebo: Resposta clínica: Semana 6: 39,7% vs 23,5%; (IC95%: 5,1 – 27,3, p=0,005), Semana 22: 69,4% vs 42,5%; (IC95%: 11,5 – 42,5, p=0,001)</p> <p>Remissão clínica (Semana 8): 18,3% Vs 10,6%; (p=0,07), Semana 22: 41,7% Vs 27,4%; (p=0,03)</p> <p>EA graves relatados durante a fase de indução: 6,9% Vs 8,3%</p> <p>EA grave relatado durante a fase de remissão clínica: 18,0% Vs 17,1%</p>	<p>Tanto a resposta clínica na fase de indução (semana 6), quanto a taxa de resposta clínica na semana 22 foi maior entre aqueles que receberam terapia com UST do que entre aqueles que receberam placebo.</p> <p>Com relação à segurança, não foram relatados óbitos e as diferenças entre os grupos não foram significativas.</p> <p>Quando o UST foi administrado como terapia de manutenção foram observadas taxas de resposta e remissão significativamente aumentadas.</p>
Feagan, 2016 (25)	ECR, fase 3 duplo-cego, paralelo UNITI-1 e 2	UNITI-1 e 2: UST 130 mg/Kg Vs UST 6 mg/kg	Resposta clínica Remissão clínica Evento adverso Evento adverso grave		<p>UST 130 mg (1) vs 6 mg/kg (2) vs placebo (3): Resposta clínica (6 semanas) *: UNITI-1: 34,3% vs 33,7% vs 21,5% UST 130 mg/Kg Vs Placebo: IC95% 5,0-20,7, p=0,002 UST 6 mg/Kg Vs Placebo: IC95% 4,5-20,1, p=0,003) UNITI-2: 51,7% vs 55,5% vs 28,67% UST 130 mg/Kg Vs Placebo: IC95% 13,8-32,1, p<0,001</p>	<p>Entre os pacientes com DC ativa moderada a grave, aqueles que receberam UST IV tiveram uma taxa de resposta maior do que aqueles que receberam</p>

		Vs Placebo IM-UNITI: UST 90 mg a cada 12 semanas Vs UST 90 mg a cada 8 semana		<p><u>UST 6 mg/Kg Vs Placebo:</u> IC95% 17,7-35,9, p<0,001)</p> <p>Remissão clínica (8 semanas) **:</p> <p>UNITI-1: 15,9% vs 20,9% vs 7,3%</p> <p><u>UST 130 mg/Kg Vs Placebo:</u> IC95% 3,0-14,2, p<0,01</p> <p><u>UST 6 mg/Kg Vs Placebo:</u> IC95% 7,6-19,6, p<0,001)</p> <p>UNITI-2: 30,6% vs 40,2% vs 19,6%</p> <p>UST 130 mg/Kg Vs Placebo: IC95% 2,8-19,3, p<0,01</p> <p>UST 6 mg/Kg Vs Placebo: IC95% 12,0-29,1, p<0,001)</p> <p>Evento adverso:</p> <p>UNITI-1: 64,6% vs 65,9% vs 64,9%</p> <p>UNITI-2: 50,0% vs 55,6% vs 54,3%</p> <p>Evento adverso grave:</p> <p>UNITI-1: 4,9% vs 7,2% vs 6,1%</p> <p>UNITI-2: 4,7% vs 2,9% vs 5,8%</p> <p>UST 90 mg a cada 12 semanas vs 90 mg a cada 8 semanas vs placebo:</p> <p>IM-UNITI</p> <p>Resposta clínica (44 semanas): 58,1% vs 59,4% vs 44,3%</p> <p><u>UST 130 mg/Kg Vs Placebo:</u> IC95% 1,83-25,90, p=0,033</p> <p><u>UST 6 mg/Kg Vs Placebo:</u> IC95% 3,07-27,13, p=0,018</p> <p>Remissão clínica (8 semanas) **: 48,8% vs 53,1% vs 35,9%</p> <p><u>UST 130 mg/Kg Vs Placebo:</u> IC95% 1,05-24,87, p=0,040</p> <p><u>UST 6 mg/Kg Vs Placebo:</u> IC95% 5,32-29,17, p=0,005)</p> <p>Evento adverso: 81,7% vs 80,3% vs 83,5%</p> <p>Evento adverso grave: 9,9% vs 12,1% vs 15,0%</p>	placebo. O UST subcutâneo manteve a remissão em pacientes que tiveram resposta clínica à terapia de indução.
Rutgeerts , 2018 (53)	UNITI-1 e 2: UST 130 mg vs UST 6 mg/kg vs placebo IM-UNITI: UST 90 mg a cada 12	UNITI-1 e 2: UST 130 mg vs UST 6 mg/kg vs placebo IM-UNITI: UST 90 mg a cada 12	Primário: Alteração da linha de base na pontuação SES-CD - estudo de indução Secundário:	<p>Semana 8:</p> <p>Alteração da linha de base na pontuação SES-CD - estudo de indução: -2,8 vs -0,7, p = 0,012</p> <p>Melhoria endoscópica: 47,7% vs 29,9%, p = 0,005</p> <p>- Resposta endoscópica: 20,6% vs 13,4%; p = 0,144</p> <p>- Remissão endoscópica: 7,7% vs 4,1%, p = 0,252</p>	UST (indução intravenosa e manutenção subcutânea) reduz SES-CD em comparação com placebo.

	semanas vs UST 90 mg a cada 8 semana	IM-UNITI: UST 90 mg a cada 12 semanas vs UST 90 mg a cada 8 semana	Alteração da linha de base em SES-CD - cicatrização da mucosa Cicatrização da mucosa	Remissão endoscópica em cada estudo de indução: <u>UNITI-1</u> : 3,0% vs 0,0%, p=0,523; <u>UNITI-2</u> : 11,2% vs 7,1%, p=0,567 Cicatrização da mucosa: 9,0% vs 4,1%, p= 0,141 Seteira 44: Manutenção das melhorias: 2,5 e 1,8, p=0,176 Cicatrização da mucosa: 13,0% vs 4,2%, p=0,409 Melhora endoscópica: 37,0% vs 25,0%; p = 0,312	Reduções significativas na atividade endoscópica da doença na semana 8 da terapia de indução com UST.
Sands, 2018 (47)	<u>UNITI-1 e 2</u> : UST 130 mg vs UST 6 mg/kg vs placebo <u>IM-UNITI</u> : UST 90 mg a cada 12 semanas vs UST 90 mg a cada 8 semana	UST Placebo	Qualidade de vida	IBDQ, PCS e MCS: foram semelhantes entre os grupos, mas prejudicados em relação à população geral. IBDQ (Semana 8): <u>UNITI-1</u> : 54,8% vs 46,9% vs 36,5% p <0,05, <u>UNITI-2</u> : 68,1% vs 58,7% vs 41,1%, p <0,05 PCS e MCS: maiores proporções de pacientes tratados com UST em ambos os estudos tiveram melhorias clinicamente significativas em comparação com placebo. Semana 44: as melhorias nos escores IBDQ, PCS e MCS foram mantidas com UST.	UST melhorou a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DC ativa moderada a grave.
Pool de análise					
Ghosh et al, 2019 (54)	Pool de análise dos estudos primários: Estudos de fase 2: NCT00265122 NCT00771667 Estudos de fase 3: NCT01369329 (UNITI-1) NCT01369342 (UNITI-2) NCT01369355	UST placebo	EA gerais e graves, infecções gerais e graves	UST 130 mg vs 6 mg/kg vs placebo (até a 8º semana): EA: 275 (58,4%) vs 284 (60,4%) vs 282 (60,5%) EA grave: 23 (4,9%) vs 25 (5,3%) vs 28 (6,0%) Infecções: 92 (19,5%) vs 111 (23,6%) vs 108 (23,2%) Infecções graves: 7 (1,5%) vs 8 (1,7%) vs 19 (4,1%) UST 90 mg a cada 12 semanas vs UST 90 mg a cada 8 semanas SC vs placebo EA: 106 (80,3%) vs 107 (81,7%) vs 111 (83,5%) EA grave: 16 (12,1%) vs 13 (9,9%) vs 20 (15,0%) Infecções: 61 (46,2%) vs 63 (48,1%) vs 66 (49,6%) Infecções graves: 7 (5,3%) vs 3 (2,3%) vs 3 (2,3%)	UST demonstrou um perfil de segurança favorável e consistente em todos os ensaios de registro.

	(IM-UNITI)				
Sandborn et al, 2021 (55)	<p>Pool de análise dos seguintes estudos: Estudos de fase 2: NCT00265122 NCT00771667</p> <p>Estudos de fase 3: NCT01369329 (UNITI-1) NCT01369342 (UNITI-2) NCT01369355 (IM-UNITI)</p>	<p>UST</p> <p>Placebo</p>	<p>Eventos adversos gerais Eventos adversos graves Infecções gerais Infecções graves Descontinuação devido a eventos adversos Descontinuação por morte</p>	<p>UST 130 mg vs 6 mg/kg vs placebo: EA gerais: - <u>8 semanas (471 vs 470 vs 466):</u> 275 (58,4%, IC 95% 53,8-62,9%) vs 285 (60,6%, IC 95% 56,1-65,1%) vs 282 (60,5%, IC 95% 55,9-65,0%) - <u>1 ano (1749 vs 943):</u> 1455 (131,52%, IC 95% 124,85-138,46%) vs 686 (197,97%, IC 95% 183,43-213,36%) EA grave: - <u>8 semanas (471 vs 470 vs 466):</u> 23 (4,9%, IC 95% 3,1-7,2%) vs 25 (5,3%, IC 95% 3,5-7,8%) vs 28 (6,0%, IC 95% 4,0-8,6%) - <u>1 ano (1749 vs 943):</u> 287 (25,94%, IC 95% 23,03-29,12%) vs 118 (34,05%, IC 95% 28,19-40,78%) Infecções gerais: - <u>8 semanas (471 vs 470 vs 466):</u> 92 (19,5%, IC 95% 16,1-23,4%) vs 111 (23,6%, IC 95% 19,9-27,7%) vs 108 (23,2%, IC 95% 19,4-27,3%) - <u>1 ano (1749 vs 943):</u> 803 (72,59%, IC 95% 67,65-77,78%) vs 331 (95,52%, IC 95% 85,51-106,39%) Infecções graves: - <u>8 semanas (471 vs 470 vs 466):</u> 7 (1,5%, IC 95% 0,6-3,0%) vs 8 (1,7%, IC 95% 0,7-3,3%) vs 6 (1,3%, IC 95% 0,5-2,8%) - <u>1 ano (1749 vs 943):</u> 67 (6,06%, IC 95% 4,69-7,69%) vs 23 (6,64%, IC 95% 4,21-9,96%) Descontinuação devido a EA: - <u>1 ano (1749 vs 943):</u> 108 (9,76%, IC 95% 8,01-11,79%) vs 47 (13,56%, IC 95% 9,97-18,04%) Morte: - <u>1 ano (1749 vs 943):</u> 0 vs 0</p>	<p>O perfil de segurança do UST na população de DC agrupadas ao longo de 1 ano foi favorável e geralmente comparável ao placebo. Esses dados são consistentes com o perfil de segurança estabelecido do UST em todas as indicações.</p>

Legenda: EA: evento adverso, UST: ustequinumabe; SC: subcutânea, EA: evento adverso, DC: doença de Crohn, SES-CD: Escore de Atividade Endoscópica Simplificada para Doença de Crohn; IBDQ: Questionário de Doença Inflamatória Intestinal, SF-36: 36 itens Short Form Health Survey, PCS: resumo do componente físico; MCS: pontuação do resumo do componente mental.

6.4 Avaliação da qualidade metodológica

Análise de risco de viés das revisões sistemáticas

Foram avaliadas seis revisões sistemáticas utilizando a ferramenta AMSTAR 2 (29). A qualidade metodológica das RS incluídas foi classificada na sua maioria como criticamente baixa (50%), seguida de moderada (33%) e alta (17%). A qualidade metodológica, na sua maioria, criticamente baixa pode ser explicada devido aos resultados reportados nos domínios considerados críticos (1, 4, 7, 9, 11, 13 e 15). Os resultados da avaliação da qualidade podem ser observados na Quadro 7,

Quadro 7. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas

Estudo	Q 01	Q 02	Q 03	Q 04	Q 05	Q 06	Q 07	Q 08	Q 09*	Q 10	Q 11*	Q 12	Q 13	Q 14	Q 15	Q 16	#
Kawalec, 2017 (21)	S	S	S	PS	S	S	N	S	S/NA	N	S/NA	S	S	S	N	N	●
Lee, 2018 (22)	S	S	S	PS	S	S	S	S	S/NA	N	S/NA	S	S	S	N	S	●
Mocko, 2016 (28)	S	S	S	PS	S	S	N	S	S/NA	N	S/NA	S	S	S	N	N	●
Pagnini, 2018 (27)	S	S	S	PS	S	S	N	S	N/N A	N	S/NA	N	N	S	N	N	●
Singh, 2018 (26)	S	S	S	PS	S	S	N	S	S/NA	N	S/NA	S	S	S	S	S	●
Singh, 2021 (52)	S	S	S	PS	S	S	N	S	S/NA	N	S/NA	S	S	S	S	S	●

*Questões com subitens (A e B), resultados reportados de maneira consecutiva; S: sim, PS: parcialmente sim; N: não, NA: item não aplicável; #: confiança final na evidência

● Alta; ● Moderada; ● Baixa; ● Criticamente baixa

Análise de risco de viés dos ensaios clínicos randomizados

Foram avaliados cinco ensaios clínicos randomizados utilizando a ferramenta Rob 2.0. Os resultados da avaliação de risco de viés podem ser observados na Quadro 8.

Quadro 8. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados (RoB 2.0) para os desfechos: remissão clínica, resposta clínica, eventos adversos e qualidade de vida

Autor, ano	Desfecho	Randomização	Desvio das intervenções pretendidas	Dados ausentes/ perdidos	Mensuração dos desfechos	Seleção do Resultado reportado	Viés global
Sandborn, 2008 (24) CNT01275	Remissão clínica	●	●	●	●	●	●
	Resposta clínica	●	●	●	●	●	●
	Evento adverso	●	●	●	●	●	●
Sandborn, 2012 (23) CERTIFI	Remissão clínica	●	●	●	●	●	●
	Resposta clínica	●	●	●	●	●	●
	Evento adverso	●	●	●	●	●	●
Feagan, 2016 (25), Rutgeerts, 2018 (53), Sands, 2018 (47) (UNITI-1, 2, IM-UNITI)	Remissão clínica	●	●	●	●	●	●
	Resposta clínica	●	●	●	●	●	●
	Eventos adversos	●	●	●	●	●	●
	Qualidade de vida	●	●	●	●	●	●

Nota: Risco de viés: Baixo risco: ●. Algumas preocupações: ●. Alto risco: ●. Fonte: Elaboração própria.

7. SÍNTESE DOS RESULTADOS

7.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Resposta clínica

Um total de dois ECRs e quatro RS relataram este desfecho para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância a anti-TNF. Três RS e sete ECR compararam UST com placebo. Em geral, nota-se que a maior parte das revisões sistemáticas e dos ensaios clínicos (21–26) demonstraram haver uma melhora significativa com o uso de UST ao comparar com placebo, como demonstrado no Quadro 9. Além disso, no estudo de Kawalec et al, 2017 (21), subanálises demonstraram a superioridade do UST sobre placebo para pacientes refratários ao tratamento com anti-TNF, não respondedores secundários e intolerantes a terapia anti-TNF. Com relação

aos demais comparadores, o estudo de Pagnini et al (27) comparou o UST com ADA, CZP e IFX por meio de meta-análise indireta e o estudo de Singh et al (26) comparou com ADA e VDZ. Para todas estas comparações não houve diferença significativa entre as tecnologias avaliadas. Cabe destacar que na análise por SUCRA, o UST (63,6%) foi superior ao ADA (54,2%), CZP (36,1%) e placebo (12,5%) no estudo de Pagnini et al (27).

Para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF, não foram localizados estudos que abordassem este desfecho.

Quadro 9. Resultados obtidos para o desfecho resposta clínica

Comparação	Estudos incluídos	Resultado
Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF – ADA, CZP e IFX		
UST vs placebo	<p>RSMA/RSNMA:</p> <p>1) Kawalec et al, 2017 (21) 2) Lee et al, 2018 (22) 3) Pagnini et al, 2018 (27) 4) Singh et al, 2018 (26)</p> <p>ECR:</p> <p>5) Sandborn et al, 2012 (23) 6) Sandborn et al, 2008 (24) 7) Feagan et al, 2016 (25)</p>	<p>RSMA/RSNMA:</p> <p>1) Refratários ao tratamento anti-TNF: 136 de 380 vs 84 de 379, RR 1,62 (IC 95% 1,28-2,04, p<0,001) - Não respondedores primários: RR 1,14 (0,71-1,82, p=0,60) - Não respondedores secundários: RR 1,98 (1,49-2,63, p<0,001) - Intolerante a terapia TNF: RR 1,47 (1,01-2,13, p=0,04) - Que falharam ao tratamento prévio a anti-TNF: RR 2,19 (1,53-3,14, p<0,001)</p> <p>2) Manutenção da resposta da fístula em pacientes expostos a anti-TNF RR: 1,82 (IC95% 1,04 – 3,17; p = 0,04)</p> <p>3) OR 2,15 (IC 95% 0,87-5,31)</p> <p>4) Fase de indução: OR 2,51 (1,37-4,61)</p> <p>ECR:</p> <p>5) Semana 6: 39,7% vs 23,5%; (IC95%: 5,1 – 27,3, p=0,005), Semana 22: 69,4% vs 42,5%; (IC95%: 11,5 – 42,5, p=0,001)</p> <p>6) UST SC vs placebo SC vs UST IV vs placebo IV/ combinado UST vs placebo:</p> <p>Semana 2: 42% vs 44% vs 22% vs 39%, Semana 4: 31% vs 52% vs 30% vs 54%, Semana 6: 39% vs 52% vs 22% vs 54%, Semana 8: 50% vs 48% vs 30% vs 50%</p> <p>UST combinado vs placebo combinado:</p> <p>Semana 2: 41% vs 32%, p=0,335, Semana 4: 53% vs 30%, p=0,02, Semana 6: 53% vs 30%, p=0,019, Semana 8: 49% vs 40%, p=0,337</p> <p>7) UST 130 mg (1) vs UST 6 mg/kg (2) vs placebo (3) – Semana 6: UNITI-1: 34,3% vs 33,7% vs 21,5%, 1 vs 3: IC95% 5,0-20,7, p=0,002, 2 vs 3: IC95% 4,5-20,1, p=0,003</p> <p>UNITI-2: 51,7% vs 55,5% vs 28,67%, 1 vs 3: IC95% 13,8-32,1, p<0,001, 2 vs 3: IC95% 17,7-35,9, p<0,001)</p>
UST vs ADA	<p>RSNMA:</p> <p>1) Pagnini et al, 2018 (27)</p>	<p>RSNMA:</p> <p>1) OR 1,03 (IC 95% 0,25-4,19) 2) OR 1,14 (0,44-2,95)</p>

	2) Singh, 2018 (26)	
UST vs CZP	RSNMA: 1) Pagnini et al, 2018 (27)	RSNMA: 1) OR 1,64 (IC 95% 0,37-7,14)

Nota: ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ECR: ensaio clínico randomizado; UST: ustequinumabe, RSMA: revisão sistemática com meta-análise, RSNMA: revisão sistemática com meta-análise rede, OR: *odds ratio*, IC: intervalo de confiança, TNF: fator de necrose tumoral, RR: risco relativo

Remissão clínica

Três ECR e quatro RS abordaram este desfecho de remissão clínica para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância a anti-TNF – ADA, CZP ou IFX. Por meio das revisões sistemáticas incluídas, nota-se que três estudos evidenciaram superioridade de UST sobre placebo (22,26,27), estando de acordo com os dados obtidos nos ECR de Sandborn et al, 2012 (23) e Feagan et al, 2016 (25). Com base na meta-análise indireta de Pagnini et al, 2018 (27) e Singh et al (26), nota-se que o UST foi similar a ADA, CZP e IFX.

Maiores detalhes dos resultados obtidos nos estudos incluídos para o desfecho de remissão clínica é apresentado no Quadro 10. Cabe destacar que não foram incluídos estudos que contemplavam o desfecho de remissão clínica para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF.

Quadro 10. Resultados obtidos para o desfecho remissão clínica

Comparação	Estudos incluídos	Resultado
Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF – ADA, CZP e IFX		
UST vs placebo	<p>RSMA/RSNMA:</p> <p>1) Kawalec et al, 2017 (21) 2) Lee et al, 2018 (22) 3) Pagnini et al, 2018 (27) 4) Singh, 2018 (26)</p> <p>ECR:</p> <p>5) Sandborn et al, 2012 (23) 6) Sandborn et al, 2008 (24)</p>	<p>RSMA/RSNMA:</p> <p>1) Refratários ao tratamento TNF: 62 de 380 vs 36 de 379, RR 1,72 (IC 95% 1,17-2,53, p=0,006)</p> <p>2) Remissão da fistula em pacientes não expostos a TNF: RR: 1,77 (IC95% 0,93 – 3,37; p = 0,08)</p> <p>3) OR 1,42 (IC 95% 1,01-3,41)</p> <p>4) Meta-análise direta: OR 2,66 (1,71-4,14) Meta-análise rede: OR 2,58 (1,50-4,44)</p> <p>ECR</p> <p>5) Semana 8: 18,3% vs 10,6%; (p=0,07), Semana 22: 41,7% Vs 27,4%; (p=0,03)</p> <p>6) UST SC vs placebo SC vs UST IV vs placebo IV: Semana 2: 12% vs 24% vs 7% vs 19%, Semana 4: 15% vs 24% vs 15% vs 27%, Semana 6: 23% vs 28% vs 11% vs 23%, Semana 8: 23% vs 24% vs 11% vs 27%</p>

	7) Feagan et al, 2016 (25)	<p>Combinado UST vs placebo (8 semanas): Semana 2: 22% vs 9%, $p=0,089$, Semana 4: 26% vs 15%, $p=0,191$, Semana 6: 26% vs 17%, $p=0,290$, Semana 8: 26% vs 17%, $p=0,292$</p> <p>7) UST 130 mg (1) vs 6 mg/kg (2) vs placebo (3) – Semana 8: UNITI-1: 15,9% vs 20,9% vs 7,3%, 1 vs 3: IC95% 3,0-14,2, $p<0,01$, 2 vs 3: IC95% 7,6-19,6, $p<0,001$ UNITI-2: 30,6% vs 40,2% vs 19,6%, 1 vs 3: IC95% 2,8-19,3, $p<0,01$, 2 vs 3: IC95% 12,0-29,1, $p<0,001$</p>
UST vs ADA	<u>RSNMA:</u> 1) Pagnini et al, 2018 (27) 2) Singh, 2018 (26)	<u>RSNMA:</u> 1) OR 1,88 (IC 95% 0,75-3,23) 2) Fase de indução: OR 0,72 (0,28-1,85) 3) Fase de manutenção: OR 0,46 (0,24-0,87)
UST vs CZP	<u>RSNMA:</u> 1) Singh, 2018 (26)	<u>RSNMA:</u> 1) Fase de manutenção: OR 0,90 (0,51-1,59)
UST vs IFX	<u>RSNMA:</u> 1) Singh, 2018 (26)	<u>RSNMA:</u> 1) Fase de manutenção: OR 0,71 (0,37-1,36)

Nota: ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; ECR: ensaio clínico randomizado; IFX: infliximabe; UST: ustekinumabe, RSNMA: revisão sistemática com meta-análise, RSNMA: revisão sistemática com meta-análise rede, OR: *odds ratio*, IC: intervalo de confiança, RR: risco relativo.

7.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Eventos adversos gerais e graves

A maioria dos estudos avaliou a ocorrência de eventos adversos gerais e graves para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância a anti-TNF. Em geral, para ambos os desfechos não houve diferença entre UST e os seguintes comparadores: placebo, ADA e CZP. Os resultados extraídos para os desfechos de evento adverso geral e grave são apresentados na Quadro 11. Não foram encontrados estudos que abordaram estes desfechos para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF.

Quadro 11. Resultados obtidos para os desfechos eventos adversos gerais e sérios

Comparação	Estudos incluídos	Resultado
------------	-------------------	-----------

Eventos adversos gerais		
UST vs placebo	RSMA/RSNMA 1) Kawalec et al, 2017 (21) ECR 2) Sandborn et al, 2008 (24) 3) Feagan et al, 2016 (25)	RSMA/RSNMA 1) Refratários ao tratamento TNF: 244 de 380 vs 253 de 377, RR 0,96 (IC 95% 0,86-1,06, p=0,40) ECR 2) UST SC vs placebo SC vs UST IV vs placebo IV: 68% vs 85% vs 74% vs 73% UST combinado vs placebo combinado: 71% vs 79%, 3) UNITI-1: 64,6% vs 65,9% vs 64,9%, UNITI-2: 50,0% vs 55,6% vs 54,3%
UST vs ADA	Mocko et al, 2016 (28)	OR 1,17 (0,36-4,25)
UST vs CZP	Mocko et al, 2016 (28)	OR 0,63 (0,29-1,44)
Eventos adversos graves		
UST vs placebo	RSMA/RSNMA 1) Kawalec et al, 2017 (21) 2) Singh et al, 2018 (26) ECR 3) Sandborn et al, 2012 (23) 4) Sandborn et al, 2008 (24) 5) Feagan et al, 2016 (25)	RSMA/RSNMA 1) Refratários ao tratamento TNF: 27 de 380 vs 26 de 377, RR 1,03 (IC 95% 0,61-1,73, p=0,91) 2) OR 0,62 (0,30-1,31) ECR 3) Durante a fase de indução: 6,9% vs 8,3% Durante a fase de remissão clínica: 18,0% vs 17,1 4) UST SC vs placebo SC vs UST IV vs placebo IV: UST vs placebo: 0% vs 8% vs 7% vs 4% UST combinado vs placebo combinado: 4% vs 6% 5) UNITI-1: 4,9% vs 7,2% vs 6,1% UNITI-2: 4,7% vs 2,9% vs 5,8%
UST vs ADA	Mocko et al, 2016 (28)	OR 0,95 (0,09-7,29)
UST vs CZP	Mocko et al, 2016 (28)	OR 0,46 (0,11-2,06)

Nota: ADA: adalimumabe; CZP: certlizumabe pegol; ECR: ensaio clínico randomizado; UST: ustequinumabe, RSMA: revisão sistemática com meta-análise, RSNMA: revisão sistemática com meta-análise rede, OR: *odds ratio*, IC: intervalo de confiança, TNF: fator de necrose tumoral, RR: risco relativo

7.3 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Foram incluídos 13 estudos, sendo sete publicações referentes a sete ensaios clínicos distintos e seis revisões sistemáticas com meta-análise. Dentre os efeitos desejáveis, o UST demonstrou superioridade na indução de resposta clínica e remissão clínica frente a placebo em pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância a anti-TNF – ADA, CZP ou IFX. Contudo, a tecnologia avaliada não demonstrou benefícios adicionais ao ser comparado com outras tecnologias atualmente disponíveis, como ADA e CZP em pacientes falhados a IFX. O perfil de

segurança e tolerabilidade do UST se assemelhou ao placebo, ADA e CZP. Além disso, um estudo revelou melhora na qualidade de vida de pacientes com DC ativa moderada a grave em uso de UST.

No entanto, é importante destacar que não foram encontrados estudos que abordassem o uso de UST para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF.

7.4 Avaliação da certeza da evidência

A certeza da evidência foi avaliada pelo sistema GRADE para os desfechos de resposta clínica, remissão clínica e eventos adversos gerais e graves. Em geral para todos os desfechos a força da evidência foi considerada alta ao comparar UST com placebo (Tabela 1). Já para os demais comparadores, a avaliação da qualidade geral da evidência por meio do GRADE, a partir das meta-análises em rede incluídas, revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança foram considerados com nível de confiança moderada, devido à comparação indireta entre a tecnologia UST e ADA (Tabela 2), CZP (Tabela 3) e IFX (Tabela 4).

Tabela 1. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE para a comparação ustequinumabe e placebo

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	UST	Placebo	Relativo (95% CI)		

Resposta Clínica

3	ECR (UNITI-1, UNITI-2 1) Sandborn et al, 2012 (23) 2) Feagan et al, 2016 (25) CERTIFI 3) Sandborn et al, 2008 (24)	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	n	1 e 2) <u>UNITI-1:</u> 494 <u>UNITI-2:</u> 418 3) 53	1 e 2) <u>UNITI-1:</u> 249 <u>UNITI-2:</u> 210 3) 51	1) 69,4% vs 42,5%, p=0,001 2) <u>UNITI-1:</u> 34,3% vs 33,7% vs 21,5%,, p<0,01 <u>UNITI-2:</u> 51,7% vs 55,5% vs 28,67%,, p<0,01 3) 2) 49% vs 40%, p=0,337	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANT E
---	--	------------------------	--------------------------	--------------------------------------	----------------------	---	---	---	--	--------------	-------------

Remissão clínica

3	ECR (UNITI-1, UNITI-2 1) Sandborn et al, 2012 (23) 2) Feagan et al, 2016 (25) CERTIFI 3) Sandborn et al, 2008 (24)	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	n	1 e 2) <u>UNITI-1:</u> 494 <u>UNITI-2:</u> 418 3) 53	1 e 2) <u>UNITI-1:</u> 249 <u>UNITI-2:</u> 210 3) 51	1) 69,4% vs 42,5%, p=0,001 2) <u>UNITI-1:</u> 34,3% vs 33,7% vs 21,5%,, p<0,01 <u>UNITI-2:</u> 51,7% vs 55,5% vs 28,67%,, p<0,01 3) 23% vs 24% vs 11% vs 27%	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANT E
---	--	------------------------	--------------------------	--------------------------------------	----------------------	---	--	---	--	--------------	-------------

Eventos adversos gerais

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	UST	Placebo	Relativo (95% CI)		
2	ECR (UNITI-1, UNITI-2) 1) Feagan et al, 2016 (25) CERTIFI 2) Sandborn et al, 2008 (24)	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	n	1 <u>UNITI-1</u> : 494 <u>UNITI-2</u> : 418 2) 53	1) <u>UNITI-1</u> : 249 <u>UNITI-2</u> : 210 2)) 51	1) 71% vs 79%, 2) <u>UNITI-1</u> : 64,6% vs 65,9% vs 64,9%, <u>UNITI-2</u> : 50,0% vs 55,6% vs 54,3%	⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Eventos adversos sérios

3	ECR (UNITI-1, UNITI-2) 1) Sandborn et al, 2012 (23) 2) Feagan et al, 2016 (25) CERTIFI 3) Sandborn et al, 2008 (24)	Não grave ^a	Sem inconsistência grave	Sem evidências indiretas importantes	Sem imprecisão grave	n	1 e 2) <u>UNITI-1</u> : 494 <u>UNITI-2</u> : 418 3) 53	1 e 2) <u>UNITI-1</u> : 249 <u>UNITI-2</u> : 210 3) 51	1) Na fase de indução: 6,9% vs 8,3%, na fase de remissão clínica: 18,0% vs 17,1 2) UNITI-1: 4,9% vs 7,2% vs 6,1% UNITI-2: 4,7% vs 2,9% vs 5,8% 3) 4% vs 6%	⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
---	---	------------------------	--------------------------	--------------------------------------	----------------------	---	--	---	---	-------------	------------

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **ECR:** ensaio clínico randomizado; *Foi apresentado o valor obtido no último tempo de seguimento.

Tabela 2. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE para a comparação ustekinumabe e adalimumabe

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	UST	Adalimumabe	Relativo (95% CI)		
Resposta Clínica											
2	RSNMA 1) Pagnini et al, 2018 (27) 2) Singh, 2018 (26)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	---	---	1) OR 1,03 (IC 95% 0,25-4,19) 2) OR 1,14 (0,44-2,95)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Remissão clínica											
1	RSNMA 1) Pagnini et al, 2018 (27)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	----	----	1) OR 1,88 (IC 95% 0,75-3,23) 2) Fase de indução: OR 0,72 (0,28-1,85) Fase de manutenção: OR 0,46 (0,24-0,87)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos gerais											
1	RSNMA Mocko et al, 2016 (28)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	----	----	OR 1,17 (0,36-4,25)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos sérios											
1	RSNMA Mocko et al, 2016 (28)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	----	----	OR 0,95 (0,09-7,29)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo; **RSNMA:** revisão sistemática com meta-análise em rede a. Alto risco de viés encontrado nas RS incluídas segundo o instrumento AMSTAR 2; b. Potencial evidência indireta- pelos resultados terem sido obtidos por meio de evidências indiretas em uma RSNMA. Não foi reduzida a confiança na evidência.

Tabela 3. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE para a comparação ustequinumabe e certolizumabe

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	UST	Certolizumabe	Relativo (95% CI)		
Resposta clínica											
1	RSNMA 1) Pagnini et al, 2018 (27)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	---	----	OR 1,64 (IC 95% 0,37-7,14)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Remissão clínica											
1	RSNMA 1) Singh, 2018 (26)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	---	----	Fase de manutenção: OR 0,90 (0,51-1,59)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos gerais											
1	RSNMA Mocko et al, 2016 (28)	Não grave	Sem inconsistência grave	Grave ^a	Sem imprecisão grave	Não	----	----	OR 0,63 (0,29-1,44)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos graves											
1	RSNMA Mocko et al, 2016 (28)	Não grave	Sem inconsistência grave	Grave ^a	Sem imprecisão grave	Não	----	----	OR 0,46 (0,11-2,06)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio; RSNMA: revisão sistemática com meta-análise em rede

a. Potencial evidência indireta- pelos resultados terem sido obtidos por meio de evidências indiretas em uma RSNMA. Não foi reduzida a confiança na evidência.

Tabela4.. Avaliação da certeza da evidência, a partir da ferramenta GRADE para a comparação ustekinumabe e infliximabe

Avaliação da Qualidade							Nº de pacientes		Efeito	Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	UST	Certolizumabe	Relativo (95% CI)		
Remissão clínica											
1	RSNMA 1) Singh, 2018 (26)	Grave ^a	Sem inconsistência grave	Grave ^b	Sem imprecisão grave	Não	---	----	1) Fase de manutenção: OR 0,71 (0,37-1,36)	⊕⊕⊕ MODERADA	IMPORTANTE

IC: Intervalo de confiança; OR: Odds ratio; RSNMA: revisão sistemática com meta-análise em rede

a. Potencial evidência indireta- pelos resultados terem sido obtidos por meio de evidências indiretas em uma RSNMA. Não foi reduzida a confiança na evidência.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a condução desta revisão sistemática, 13 estudos foram incluídos, sete publicações referentes a ensaios clínicos e seis revisões sistemática com meta-análise. Dentre os efeitos desejáveis, o UST demonstrou superioridade na indução de resposta clínica e remissão clínica frente a placebo em pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF – ADA, CZP ou IFX. Contudo, a tecnologia avaliada não demonstrou benefícios adicionais ao ser comparado com outras tecnologias atualmente disponíveis, como ADA e CZP em pacientes falhados a IFX. O perfil de segurança e tolerabilidade do UST se assemelhou ao placebo, ADA e CZP. Foi encontrado um estudo abordando a melhora na qualidade de vida de pacientes com DC ativa moderada a grave em uso de UST.

É importante destacar que não foram encontrados estudos que abordassem o uso da tecnologia UST para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF.

Com relação ao risco de viés e a qualidade metodológica dos estudos primários e secundários, respectivamente, foi considerado de alto-moderado e de muito baixa a alta, respectivamente. No GRADE, a força da evidência, ao comparar UST com placebo, foi julgada como de confiança alta para o desfecho de resposta clínica, remissão clínica, eventos adversos gerais e graves. Por outro lado, ao comparar UST com ADA, IFX e CZP, a força da evidência foi considerada moderada.

Com relação as ATS, as instituições CADTH (Canadá), NICE (Reino Unido) e SMC (Escócia) apresentam recomendações favoráveis, para o uso de UST em pacientes com DC. Cabe destacar que a agência canadense recomenda o uso deste tratamento para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a imunomoduladores ou a um ou mais antagonistas do TNF-alfa ou, ainda, tiveram uma resposta inadequada, intolerância ou dependência a corticosteroides. Enquanto o NICE e a SMC incluem também pacientes que apresentam contraindicação médica para esta terapia.

Neste contexto clínico, o UST é recomendado para o tratamento de pacientes adultos com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perderam a resposta ou foram intolerantes à terapia convencional ou a um antagonista do TNF- α . Como não foram encontrados estudos que abordassem o uso do UST para pacientes com contraindicação aos anti-TNF, mais estudos são necessários contemplando esta população.

9. REFERÊNCIAS

1. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 [cited 2022 Aug 13];96(3):635–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280528/>
2. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Aug 13];25(1):3–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229216/>
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Coana C. Robbins: patologia básica. 9^a Edição. Rio de Janeiro - RJ: Elsevier; 2013. 587 p.
4. 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 Aug 14];8(4):357–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096379/>
5. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1980 Mar 8 [cited 2022 Aug 14];1(8167):514. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102236/>
6. Brasil / Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn. 2017. 79 p.
7. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis*. 2017 Jan;11(1):3–25.
8. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2013 Dec 15 [cited 2022 Aug 14];7(12):982–1018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184171/>
9. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1984 [cited 2022 Aug 14];30(3):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6735093/>

10. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Panis Y, Valleur P, et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2022 Aug 14];97(12):3102–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12492196/>
11. Tillack C, Seiderer J, Brand S, Göke B, Reiser MF, Schaefer C, et al. Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Aug 14];14(9):1219–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18484672/>
12. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2022 Aug 14];110(3):444–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732419/>
13. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 14];109(5):637–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23670113/>
14. BPS - Banco de Preços em Saúde.
15. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. 2017.
16. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017 Jul 1;92(7):1088–103.
17. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 14];5(1):17–30. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125319303334/fulltext>
18. 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 Aug 13];46(1):20–5. Available from: <http://www.scielo.br/j/ag/a/h6Pp3cLPLzzRQMPYWDWQnvy/?lang=en>

19. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2018 Oct 30 [cited 2022 Aug 13];11:423–9. Available from: <https://www.dovepress.com/inflammatory-bowel-disease-epidemiology-in-sao-paulo-state-brazil-peer-reviewed-fulltext-article-CEG>
20. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Aug 13];11(1):3–25. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/3/2456546>
21. Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- α -refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2017 Oct;6(7):601–12.
22. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan BG, Lobo AJ, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 16, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2018. p. 1879–92.
23. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203572>. 2012 Oct;367(16):1519–28.
24. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. 2008;
25. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016 Nov;375(20):1946–60.
26. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Aug;48(4):394–409.
27. Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic review with network meta-analysis: Efficacy of induction therapy with a second biological agent in anti-TNF-experienced Crohn's disease patients. *Gastroenterol Res Pract*. 2018;2018.

28. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Rep.* 2016 Dec;68(6):1237–43.
29. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 18];358. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935701/>
30. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula profissional - Stelara® (ustekinumab) - Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
32. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabela CMED. 2018.
33. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Repo.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde. 2014;
35. NICE. Single Technology Appraisal: Ustekinumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. 2015;
36. Ministério da Saúde. Vedolizumabe no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave. 2022;
37. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. 2022;
38. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2021.
39. Biblioteca Virtual em Saúde - Ministério da Saúde. 71% dos brasileiros têm os serviços públicos de saúde como referência | Biblioteca Virtual em Saúde MS. 2022.
40. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018 Oct;11:423–9.

41. Zaltman C, Parra RS, Sasaki 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.* 2021 Jan;27(2):208–23.
42. Ministério da Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. 2019;445:1–75.
43. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30 year review. *Gut.* 2002;50(4):485–9.
44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ustekinumab. Common Drug Review - CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. 2017.
45. The National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Technology appraisal guidance: Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. 2018;
46. Healthcare Improvement Scotland. Ustekinumab (Stelara®). 2016.
47. Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao LL, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis.* 2018 Jul;12(8):883–95.
48. Zimmerman MJ, Jewell DP. Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996 Jan;10(Sup2):93–8.
49. Prefontaine E, MacDonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2010 Jun;(6).
50. BIONDO-SIMÕES M, MANDELLI K, PEREIRA M, FATURI J. Opções Terapêuticas Para As Doenças Inflamatórias Intestinais: Revisão. *Rev bras Coloproct.* 2003;23(3):172–82.
51. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med [Internet].* 2013 Aug 22 [cited 2022 Aug 14];369(8):754–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964937/>
52. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and

- network meta-analysis. *lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Dec;6(12):1002–14.
53. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel JF, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn’s Disease. *Gastroenterology.* 2018 Oct;155(4):1045–58.
54. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, Gasink C, Chakravarty SD, Farahi K, et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn’s Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. *Drug Saf.* 2019;42(6).
55. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O’Brien CD, Ott E, Marano C, et al. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2021;89(12):994–1007.
56. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasilia; 2014.
57. Hansson-Hedblom A, Almond C, Borgström F, Sly I, Enkusson D, Troelsgaard Buchholt A, et al. Cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severe Crohn’s disease in Sweden. *Cost Eff Resour Alloc.* 2018 Aug;16(1).
58. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007 Jun;146(12):829–38.
59. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn’s Disease. *N Engl J Med.* 2007 Jul;357(3):228–38.
60. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn’s disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet.* 2019 Apr;393(10182):1699–707.
61. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Hassan Murad M, Loftus E V. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2014 Dec;89(12):1621–35.
62. 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.* 2009 Aug;30(3):265–74.
63. Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- α Antagonist. *Pharmacoeconomics.* 2018 Jul;36(7):853–65.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012.
65. 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.* 2014;147(3).

ANEXO II - AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Análise de Custo-Efetividade

**Ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn
ativa moderada a grave**

Brasília – DF

1. APRESENTAÇÃO

Esta avaliação econômica se refere à incorporação do ustekinumabe (UST), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS), cujo objetivo é avaliar a relação de custo-efetividade de UST para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF e com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar a relação de custo-efetividade incremental no uso de UST comparado à terapia padrão (azatioprina, corticosteroide e metotrexato) para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF e de UST comparado a ADA, CZP e IFX para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (56). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (33) no Quadro 1.

Quadro 1. Características do modelo de análise de custo-efetividade

População-alvo	Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF	Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	UST	UST
Comparador	Terapia padrão (azatioprina, corticosteroide e metotrexato)	ADA, CZP e IFX
Horizonte temporal	60 anos	60 anos
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (QALY) Remissão clínica	Anos de vida ajustados pela qualidade ganhos (QALY) Remissão clínica
Estimativa de custos	Custos médicos diretos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)	Real (R\$)
Modelo escolhido	Híbrido: Árvore de decisão com Markov	Híbrido: Árvore de decisão com Markov
Análise de sensibilidade e	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Safety Assessment – PSA</i>).	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Safety Assessment – PSA</i>).

Nota: ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; IFX: infliximabe; UST: ustekinumab;

4. MÉTODOS

A presente análise econômica foi realizada no Microsoft® Excel® e seguiu as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (56).

4.1. População-alvo

Foram avaliadas duas populações:

Pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF. Pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e contraindicação aos anti-TNF.

4.2. Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.3. Comparador

Os comparadores escolhidos para esta análise de custo-efetividade foram: terapia padrão (azatioprina, corticosteroide e metotrexato) para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF e ADA, CZP e IFX para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF.

4.4. Horizonte temporal

Horizonte equivalente ao tempo de vida do paciente, sendo considerado ciclos de 2 semanas, conforme proposto previamente no modelo de custo-efetividade do UST ao NICE (35).

4.5. Taxa de desconto

Foi aplicada a taxa de desconto de 5% para o custo e benefício.

4.6. Desfechos de saúde

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life-year* - QALY) e remissão clínica.

A Tabela 1 mostra as utilidades adotadas para cada estado de saúde estimadas a partir de dados dos estudos clínicos de Hedblom *et al*, 2018 (57). 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.

Tabela 1. Valores de utilidade utilizados no modelo

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Utilidade - Moderado/Grave	0,55	Beta	Hedblom et al, 2018 (57)
Utilidade – Leve	0,70	Beta	Hedblom et al, 2018 (57)
Utilidade - Remissão clínica	0,82	Beta	Hedblom et al, 2018 (57)
Utilidade – Cirurgia	0,55	Beta	Hedblom et al, 2018 (57)
Perda de utilidade - Infecção séria	-0,07	-	Hedblom et al, 2018 (57)

As probabilidades de transição para todas as alternativas do modelo foram estimadas com base nos resultados de estudos primários da literatura e estão dispostos na Tabela 2, a seguir. Cabe destacar que não havia estudos que comparassem diretamente o UST com ADA, CZP e IFX.

Tabela 2. Parâmetros de efetividade utilizados no modelo

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
FASE DE INDUÇÃO			
Resposta clínica (UST)	0,1674	Beta	Feagan et al, 2016 - UNITI-1/2 (25)
Remissão clínica (UST)	0,0623	Beta	Feagan et al, 2016 - UNITI-1/2 (25)
Resposta clínica (ADA)	0,2149	Beta	Sandborn et al, 2007 (58)
Remissão clínica (ADA)	0,1133	Beta	Sandborn et al, 2007 (58)
Resposta clínica (CZP)	0,1345	Beta	Sandborn et al, 2007 (59)
Remissão clínica (CZP)	0,0778	Beta	Sandborn et al, 2007 (59)
Resposta clínica (IFX)	0,1674	Beta	Ye et al, 2019 (60)
Remissão clínica (IFX)	0,1079	Beta	Singh et al, 2014 (61)
Resposta clínica (terapia padrão)	0,0906	Beta	Feagan et al, 2016 - UNITI-1/2 (25)
Remissão clínica (terapia padrão)	0,0340	Beta	Feagan et al, 2016 - UNITI-1/2 (25)
FASE DE MANUTENÇÃO			
Moderado/Grave → leve (UST)	0,0395	Beta	Feagan et al, 2016 - IM-UNITI (25)
Moderado/Grave → Leve (ADA)	0,0395	Beta	Adotou-se o mesmo do UST
Moderado/Grave → Leve (CZP)	0,0259	Beta	Sandborn et al, 2007 (59)
Moderado/Grave → Leve (IFX)	0,0845	Beta	Ye et al, 2019 (60)
Moderado/Grave → Leve (Terapia padrão)	0,0262	Beta	Feagan et al, 2016 - IM-UNITI (25)

Moderado/Grave → Remissão (UST)	0,0319	Beta	Feagan et al, 2016 - IM-UNITI (25)
Moderado/Grave → Remissão (ADA)	0,0319	Beta	Adotou-se o mesmo do UST
Moderado/Grave → Remissão (CZP)	0,0154	Beta	Sandborn et al, 2007 (59)
Moderado/Grave → Remissão (IFX)	0,0545	Beta	Ye et al, 2019 (60)
Moderado/Grave → Remissão (Terapia padrão)	0,0200	Beta	Feagan et al, 2016 - IM-UNITI (25)
OUTROS DADOS DO MODELO			
Moderado/Grave → Cirurgia	0,0028	Beta	NICE/Bodger et al, 2009 (35,62)
Moderado/Grave → Morte	0,0032	Beta	Holko et al, 2018 (63)
Cirurgia → Morte	0,0004	Beta	NICE/Bodger et al, 2009 (35,62)
Cirurgia → Leve	0,0770	Beta	NICE/Bodger et al, 2009 (35,62)
Cirurgia → Moderado/Grave	0,0640	Beta	NICE/Bodger et al, 2009 (35,62)
Cirurgia → Remissão	0,5260	Beta	NICE/Bodger et al, 2009 (35,62)
Leve → Morte	0,0026	Beta	Holko et al, 2018 (63)
Remissão → Morte	0,0009	Beta	Holko et al, 2018 (63)
Infecção grave			
UST	0,0135	Beta	Feagan et al, 2016 - IM-UNITI (25)
ADA	0,0854	Beta	Sandborn et al, 2007 (58)
Terapia padrão	0,0200	Beta	Feagan et al, 2016 - IM-UNITI (25)
CZP	0,0016	Beta	Sandborn et al, 2007 (59)
IFX	0,0255	Beta	Ye et al, 2019 (60)

Nota: ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; IFX: infliximab; UST: ustekinumabe;

4.6. Estimativa de recursos e custos

O modelo considerou apenas custos médicos diretos. A composição do custo do tratamento do paciente adulto com DC moderada a grave foi estabelecido conforme apresentado a seguir na Tabela 3.

Tabela 3. Tratamento na fase de indução e manutenção

Tratamento	Fase indução	Fase manutenção
UST	≤ 55 kg 260 mg > 55 kg a ≤ 85 kg 390 mg > 85 kg 520 mg	A primeira dose de 90 mg via subcutânea deve ser administrada na semana 8 após a dose EV

		Aproximadamente 6 mg/kg EV	Depois disso, recomenda-se a administração a cada 12 semanas.
ADA		Sete 0: 160 mg por via subcutânea (a dose pode ser administrada em quatro injeções em um dia ou duas injeções por dia por dois dias consecutivos); Sete 2: 80 mg por via subcutânea (a dose deve ser administrada em duas injeções no mesmo dia);	A partir da Sete 4, 40 mg de solução injetável a cada 14 dias por via subcutânea.
CZP		Sete 0: 400 mg (2 seringas de 200 mg) Sete 2: 400 mg (2 seringas de 200 mg) Sete 4: 400 mg (2 seringas de 200 mg) Total: 6 seringas para indução	400 mg a cada quatro semanas
IFX		5 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido de doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão às 2 e 6 semanas após a primeira perfusão	Perfusões intravenosas adicionais de 5 mg/kg a intervalos de 8 semanas ou Readministração: perfusão intravenosa de 5 mg/kg se houver recorrência de sinais e sintomas da doença, seguida por perfusões de 5 mg/kg a intervalos de 8 semanas

Nota: ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; IFX: infliximab; UST: ustequinumabe;

A partir disso, o custo de aquisição dos medicamentos foi estabelecido conforme a tabela do banco de preço em saúde (BPS). Com exceção da dose de 45mg do UST, para a qual foi considerado o preço proposto pela fabricante do medicamento na proposta submetida à Conitec em maio de 2023, conforme apresentado na Tabela 4. Cabe destacar que como o custo da dose de alguns medicamentos depende do peso dos pacientes, foi utilizado o peso médio dos pacientes do estudo de Feagan *et al*, 2016 (25) chegando a um valor médio de 70 kg.

Tabela4. Tratamento na fase de indução e manutenção

Tratamento	Apresentação	Preço unitário	Custo total do tratamento por ciclo -fase de indução	Custo total do tratamento por ciclo -fase de manutenção	Referência
UST	1) UST (130 mg) – IV ¹ 2) UST (45 mg) – SC ²	R\$ 18.057,69 R\$ 3.208,84	R\$ 18.057,69	R\$ 1.604,42 ³	BPS ¹ Preço proposto pelo demandante ²
ADA	ADA (40 mg)	R\$ 524,66	R\$ 3.147,97	R\$ 524,66	BPS
CZP	CZP (200 mg) – IV	R\$ 731,33	R\$ 4.387,97	R\$ 731,33	BPS
IFX	IFX (100 mg) – IV	R\$ 2.811,19	R\$ 29.517,54	R\$ 2.459,79	BPS

Nota: ADA: adalimumabe; BPS: Banco de preço em saúde; CZP: certolizumabe pegol; IFX: infliximab; IV: intravenoso/injetável; UST: ustequinumabe; SC: subcutâneo; ¹Em demanda enviada à Conitec, a fabricante do medicamento propõe um programa de solução logística para as doses de indução de ustequinumabe, oferecendo-as sem custos ao SUS. No entanto, para os estudos econômicos do presente parecer, foi considerado o preço unitário de menor valor das compras realizadas nos últimos 18 meses, via Banco de Preços em Saúde (BPS) para as doses de indução; O demandante externo não considerou a incidência de ICMS sobre o preço de UST, pois esse medicamento foi incluído no Convênio ICMS 97/21, que entrou em vigência em 1º de janeiro de 2022; O preço por aplicação é de

R\$ 6.417,68 (90mg).³ Para o cálculo do custo por ciclo consideramos que a cada 8 semanas paciente receberá 90 mg, correspondente a 2 frascos (R\$ 6.417,68). Contudo, o valor apresentado refere-se ao custo do ciclo do modelo (de 2 semanas).

Com relação a terapia convencional, considerou-se o mesmo racional adotado no dossiê do vedolizumabe (36), em que 49,57% usam corticosteroides, 24,79% usam imunossupressores e 25,64% usam corticosteroides e imunossupressores. Além disso, dentro dos imunossupressores, assumiu-se que 98,29% usam azatioprina e 1,71% usam metotrexato, enquanto dos corticosteroides, 96,67% usam prednisona e 3,33% usam metilprednisolona. O cálculo do custo anual de tratamento de cada medicamento compondo a terapia padrão foi calculado a partir da posologia recomendada pelo PCDT. A Tabela 5 mostra os custos utilizados para o cálculo por ciclo para a terapia padrão, sendo calculado um total de R\$ 25,20.

Tabela 5. Custos da terapia padrão

Item	Administração	Apresentação disponível	Custo	Referência
Administração	Intravenosa e intramuscular	---	R\$ 0,63	Sigtap - 0301100012
Metilprednisolona	Metilprednisolona 1 mg/kg/dia IV a cada 6 h	Metilprednisolona - 500 mg	R\$ 16,09	BPS
Prednisona	1 mg/kg/dia, via oral	Prednisona - 5 mg	R\$ 0,07	BPS
Metotrexato	25 mg/semana intramuscular	Metotrexato - 2,5 mg	R\$ 0,64	BPS
Azatioprina	2,0 a 2,5 mg/kg/dia via oral	Azatioprina - 50 mg	R\$ 0,39	BPS

Ainda, foram estimados os custos por estado de saúde apresentados na Tabela 6, sendo considerado o número de recursos em cada estado de saúde conforme apresentado no dossiê do vedolizumabe (36).

Tabela 6. Custos da terapia padrão

Recurso	Valor utilizado, em R\$	Fonte
Consulta médica	R\$ 10,00	Sigtap - 03.01.01.007-2
Colonoscopia	R\$ 112,66	Sigtap - 02.09.01.002-9
Hemograma	R\$ 4,11	Sigtap - 02.02.02.038-0
Exame qualitativo de urina	R\$ 3,70	Sigtap - 02.02.05.001-7
Dosagem de creatinina sérica	R\$ 1,85	Sigtap - 02.02.01.031-7

Hospitalização	R\$ 946,05	Custo médio por hospitalização em 2020 - CID K50
Colonoscopia de emergência	R\$ 112,66	Sigtap - 02.09.01.002-9
Cirurgia (colectomia total)	R\$ 1.147,33	Sigtap - 04.07.02.007-1
Complicações de cirurgia	R\$ 170,12	Sigtap - 03.08.04.001-5

4.7. Modelo econômico

O tratamento de DC inclui uma etapa de indução seguida de uma fase de manutenção. 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 UST ou comparador. Considera-se que o paciente respondeu ao tratamento ao obter uma queda de 100 pontos ou mais no escore do IADC e que o paciente atingiu remissão ao alcançar uma pontuação de 150 ou menos, no mesmo índice. Pacientes que iniciaram a terapia convencional podem responder ao tratamento e migrarem para um estado de resposta ou remissão na fase de manutenção, dependendo do seu escore IADC. Já, aqueles que não obtiveram resposta ao tratamento convencional, permanecerão em um estado de doença ativa, e necessitarão de outra opção terapêutica. Nesse cenário, é recomendado o uso de anti-TNF para aqueles que não responderam ou que são intolerante a terapia convencional. Os pacientes em uso de Anti-TNF estão sujeitos a perda de resposta ou a intolerância a terapia, nesse caso assume-se que os pacientes podem retornar e tentar a terapia convencional ou, fazer uma troca entre os diferentes, além disso alguns pacientes podem elevar para a necessidade cirurgia. Em relação aos pacientes que iniciaram tratamento com UST, os pacientes podem responder ao tratamento, migrando para um estado de resposta ou remissão, dependendo da sua pontuação no IADC, ou terão que descontinuar o tratamento e passarão a utilizar terapia convencional. A Figura 1 mostra a árvore de decisão utilizada na fase de indução.

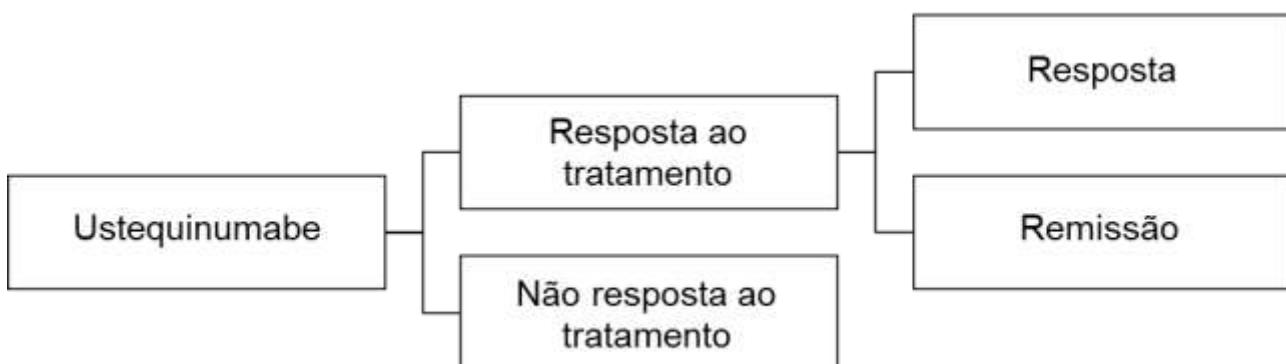


Figura 1. Árvore de decisão - Fase de indução
Fonte: elaboração própria.

A figura 2 apresenta o modelo de Markov proposto para a fase de manutenção, considerando um ciclo de 2 semanas, conforme análise econômica publicada anteriormente no NICE (35). Neste modelo, os pacientes podem transitar entre os diferentes estados de saúde, sendo que a probabilidade de transição varia conforme o tratamento utilizado. Os estados de saúde do paciente são definidos de acordo com sua pontuação IADC: remissão ($IADC \leq 150$), resposta ($IADC$ entre 150 e 220), DC ativa moderada a grave ($IADC$ entre 220 e 600) e cirurgia. Havendo ainda, a possibilidade de morte entre os pacientes.

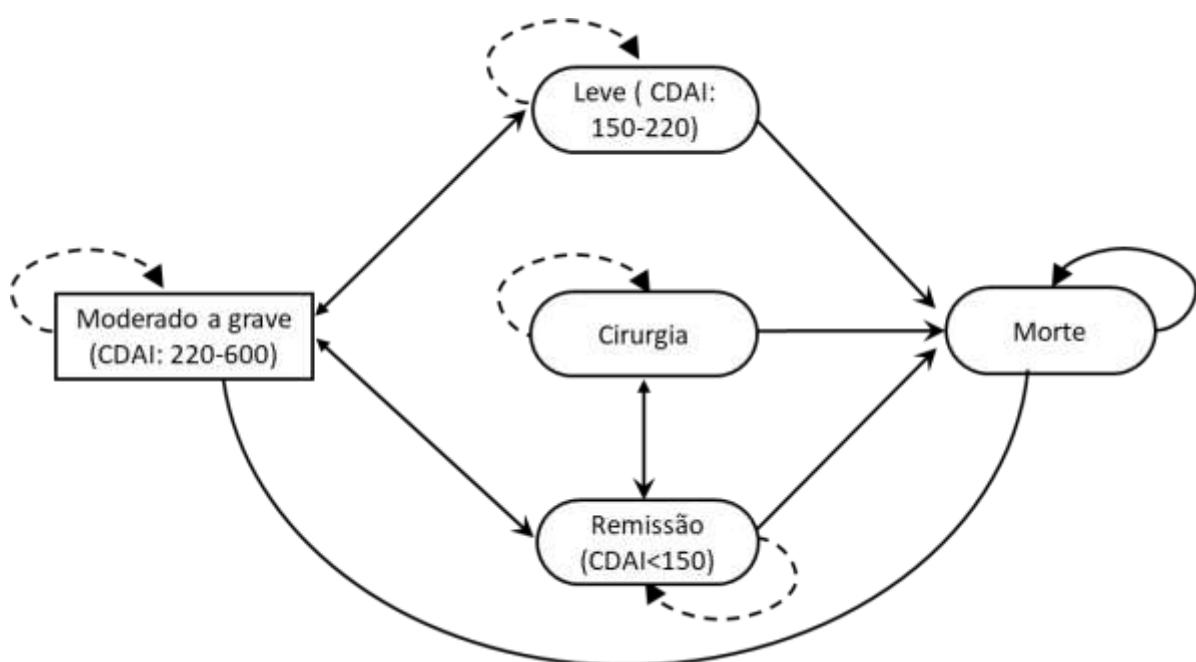


Figura 2. Modelo de Markov – Fase de manutenção
Fonte: elaboração própria

4.8. Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade probabilística multivariada foi conduzida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. As variáveis do modelo foram associadas com distribuições probabilísticas. Para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas.

Além disso, a análise de sensibilidade determinística univariada é apresentada em diagrama de tornado. A magnitude de variação de cada parâmetro foi definida como 25%. Os seguintes parâmetros do modelo econômico foram submetidos à análise de sensibilidade: resposta clínica e remissão clínica na fase de indução e manutenção e custo do tratamento.

4.9. Premissas do modelo

- Quatro transições foram consideradas: IADC moderada a grave, leve (IADC 150-220), remissão clínica (IADC <150) e óbito.
- O custo do UST é o custo de compras públicas, realizadas para outras indicações presentes na bula.
- Por não haver estudos diretos comparando as tecnologias – foram utilizadas diferentes fontes para o modelo econômico.

5. RESULTADOS

Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF - UST vs terapia padrão

O resultado do caso-base demonstrou que UST apresentou maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação a terapia padrão - em pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF, conforme apresentado na Tabela 7. Cabe destacar que o RCEI obtido tanto para QALY-ganho quanto para remissão clínica ganho apresentam-se acima do limiar estabelecido pela CONITEC (limiar de R\$ 40 mil e 35 mil, respectivamente) (37).

Tabela 7. Análise de custo-efetividade (caso-base)

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	RCEI	Custo (R\$)	Efetividade 2 (Remissão clínica)	RCEI
UST	R\$ 31.432,19	8,53		R\$ 31.432,19	6,98	
Terapia padrão	R\$ 5.644,43	8,41	R\$ 198.367,38	R\$ 5.644,43	6,89	R\$ 280.170,43
Diferença	R\$ 25.787,76	0,13		R\$ 25.787,76	0,09	

Legenda: QALY, ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; UST: ustekinumab;

O resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações pelo Método de Monte Carlo corrobora os resultados iniciais, mostrando que UST vs terapia padrão apresenta um maior custo total de tratamento, porém com maior benefício clínico em relação ao comparador para os desfechos QALY e remissão clínica, como demonstrado nas Figuras 3 e 4.

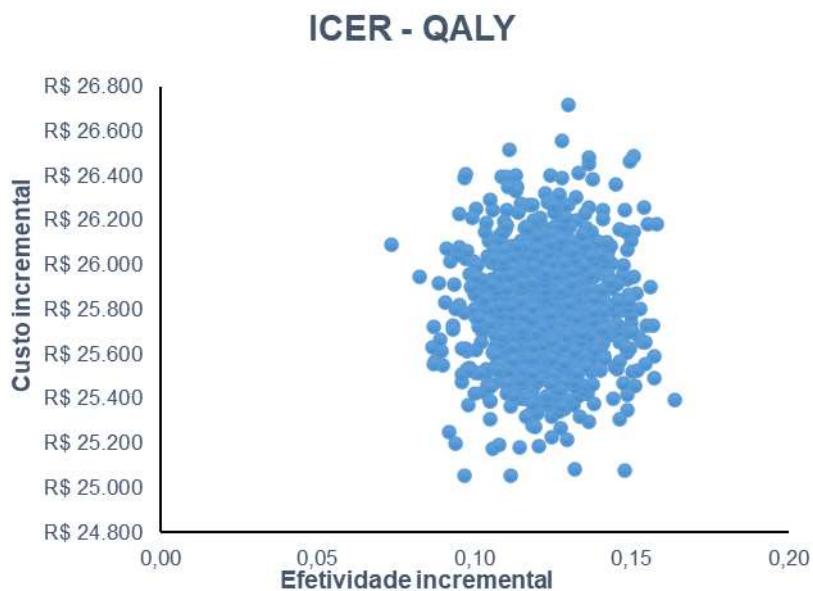


Figura 5. Gráfico de dispersão (desfecho: anos de vida ajustados a qualidade – QALY - Ustequimumabe vs terapia padrão
Fonte: elaboração própria

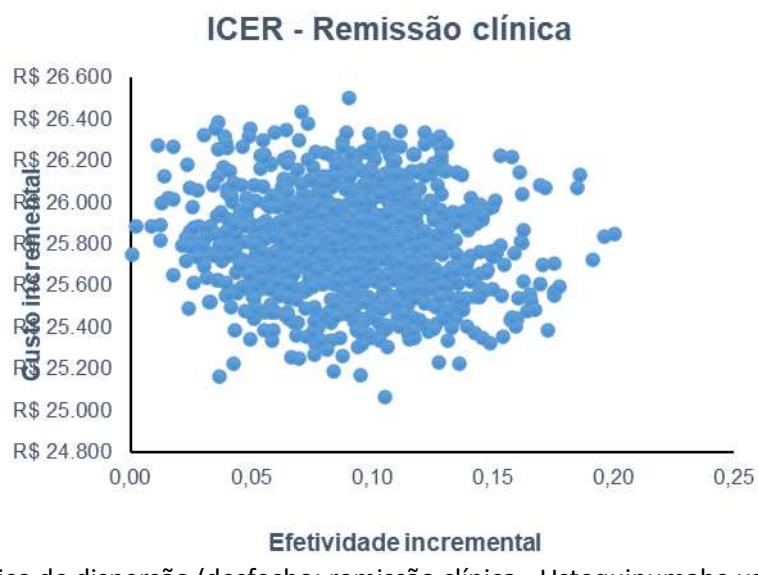


Figura 6. Gráfico de dispersão (desfecho: remissão clínica - Ustequimumabe vs terapia padrão
Fonte: elaboração própria

Ainda, a sensibilidade do modelo foi avaliada por meio da análise univariada determinística, mostrando que as alterações dos parâmetros mais críticos ao modelo não foram capazes de alterar drasticamente a interpretação do resultado. Nas Erro! Fonte de referência não encontrada. figuras a seguir, são apresentados os diagramas de tornado e os parâmetros mais relevantes para a alteração do RCEI.



Figura 5. Análise univariada considerando QALY ganho

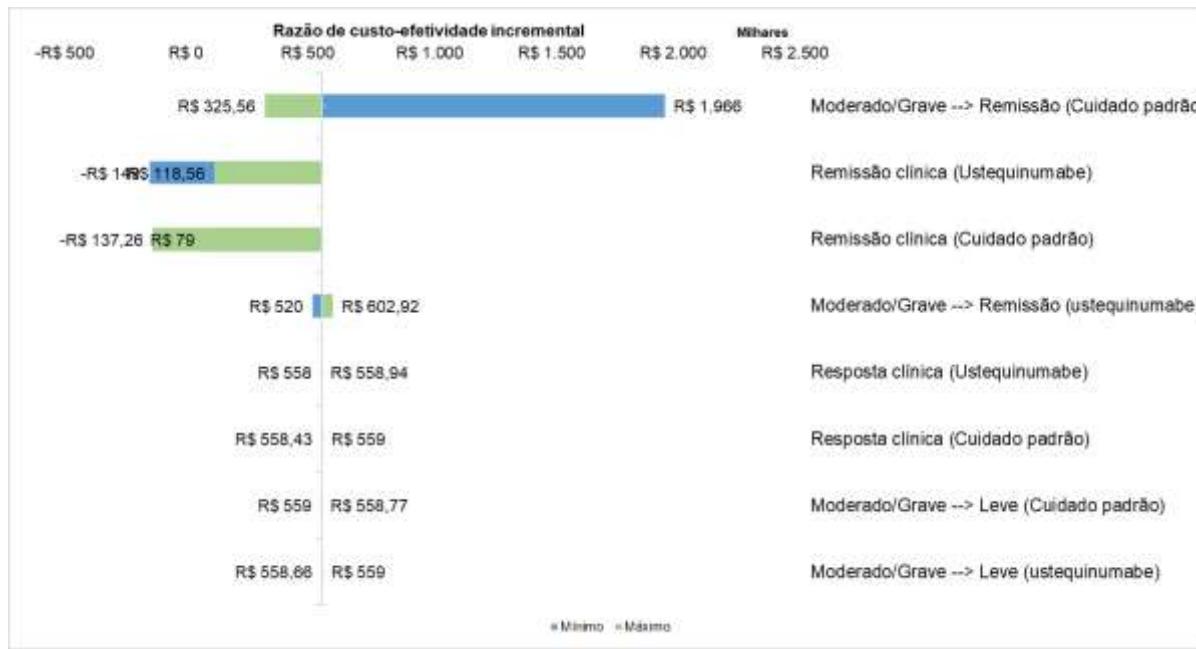


Figura 6. Análise univariada do cenário A considerando benefício clínico ganho (remissão clínica)

DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF
- UST vs ADA, CZP e IFX

O resultado do caso-base demonstrou que UST em pacientes adultos com DC moderada a grave apresentou maior benefício clínico e maior custo total de tratamento em relação ao ADA e CZP. Em relação ao IFX, o UST apresentou maior efetividade e menor custo, conforme apresentado na Tabela 8.

Tabela 8. Análise de custo-efetividade (caso-base)

Estratégia	Custo (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	RCEI	Custo (R\$)	Efetividade 2 (Remissão clínica)	RCEI
UST	R\$ 31.432,19	8,53	---	R\$ 31.432,19	6,98	---
ADA	R\$ 13.277,54	8,22		R\$ 13.277,54	6,93	
Diferença	R\$ 18.154,66	0,32	R\$ 56.733,30	R\$ 18.154,66	0,05	R\$ 392.587,42
CZP	R\$ 16.236,29	8,28		R\$ 16.236,29	6,38	
Diferença	R\$ 15.195,90	0,25	R\$ 60.783,61	R\$ 15.195,90	0,60	R\$ 25.311,25
IFX	R\$ 42.180,37	8,47	-R\$	R\$ 42.180,37	6,82	
Diferença	-R\$ 10.748,17	0,07	153.545,35	-R\$ 10.748,17	0,16	-R\$ 66.217,02

Nota: ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; IFX: infliximabe; QALY: ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística após 1.000 simulações pelo Método de Monte Carlo corrobora os resultados iniciais, como demonstrado nas Figuras 7 a 12.

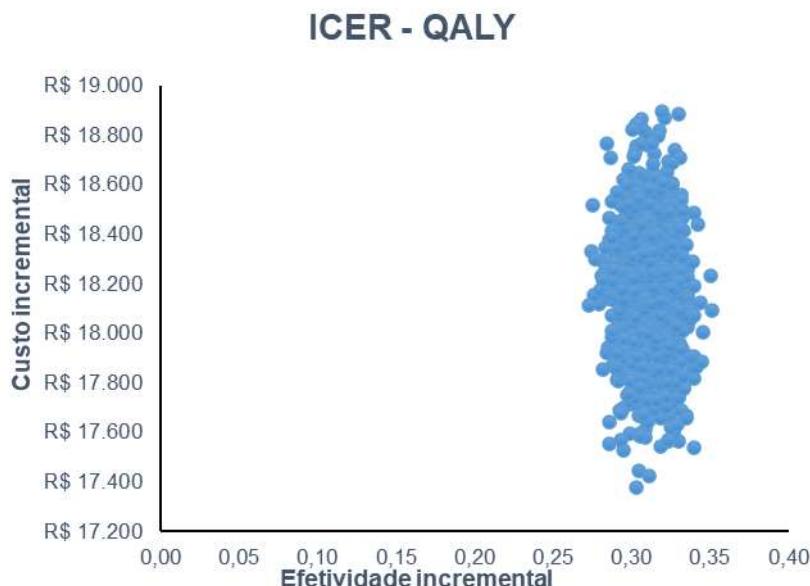


Figura 7. Gráfico de dispersão (desfecho: anos de vida ajustados a qualidade – QALY - UST vs ADA
Fonte: elaboração própria

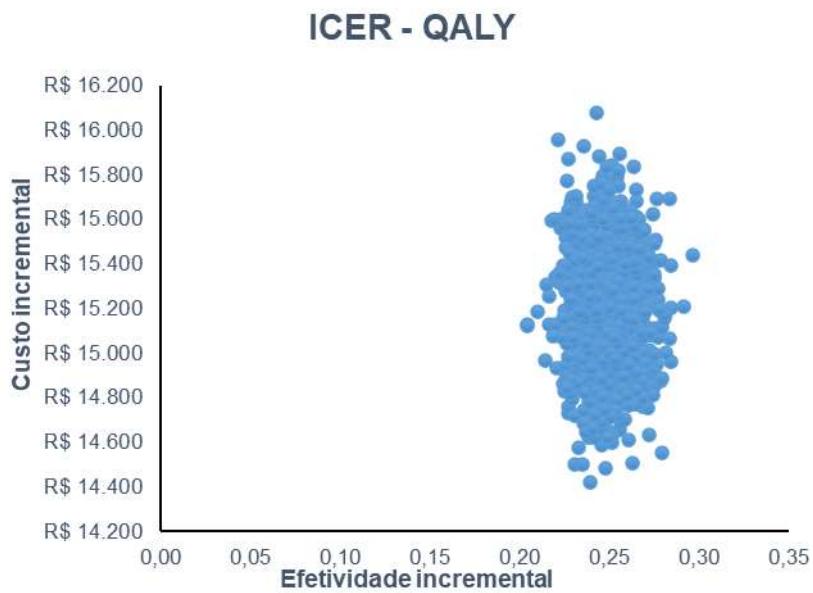


Figura 8. Gráfico de dispersão (desfecho: anos de vida ajustados a qualidade – QALY - UST vs CZP

Fonte: elaboração própria

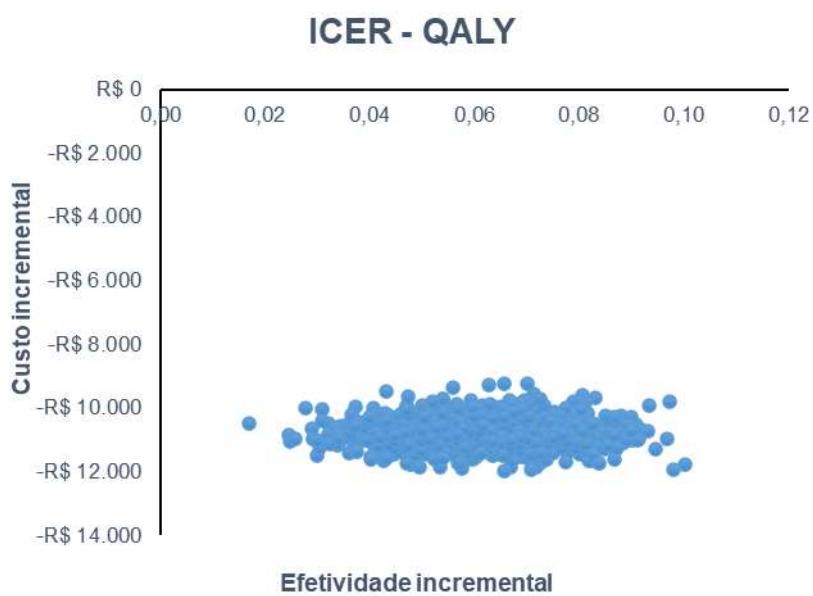


Figura 9. Gráfico de dispersão (desfecho: anos de vida ajustados a qualidade – QALY - UST vs infliximabe

Fonte: elaboração própria

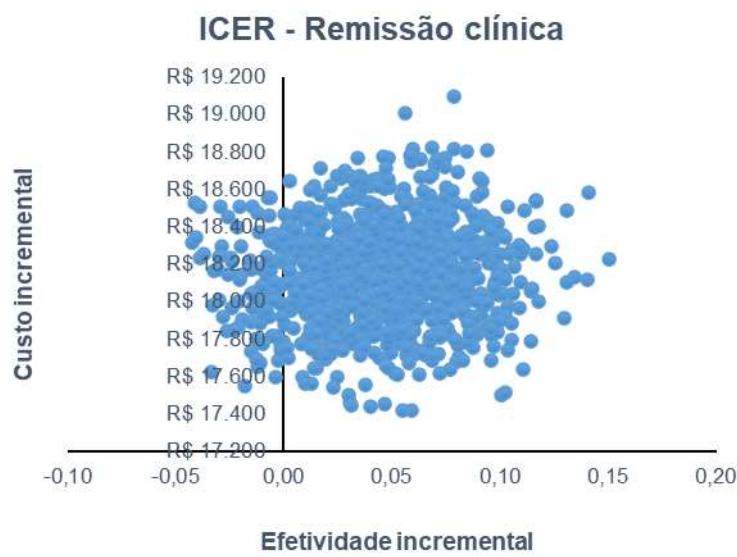


Figura 10. Gráfico de dispersão (desfecho: Remissão clínica) - UST vs ADA
Fonte: elaboração própria

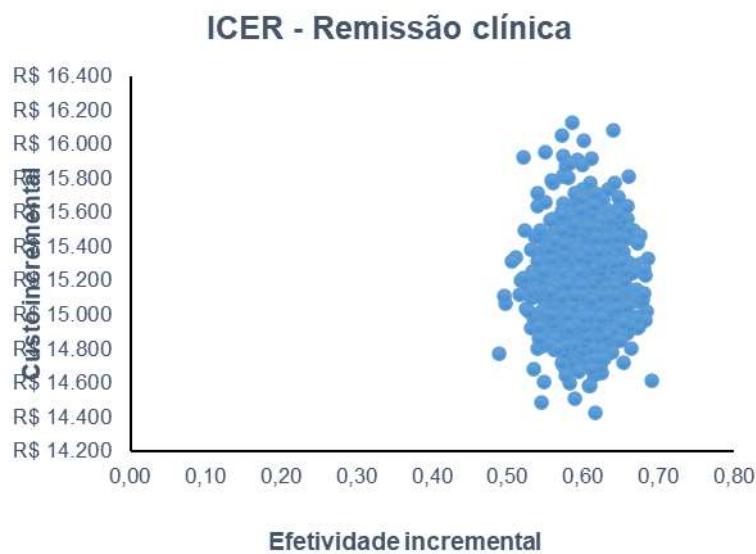
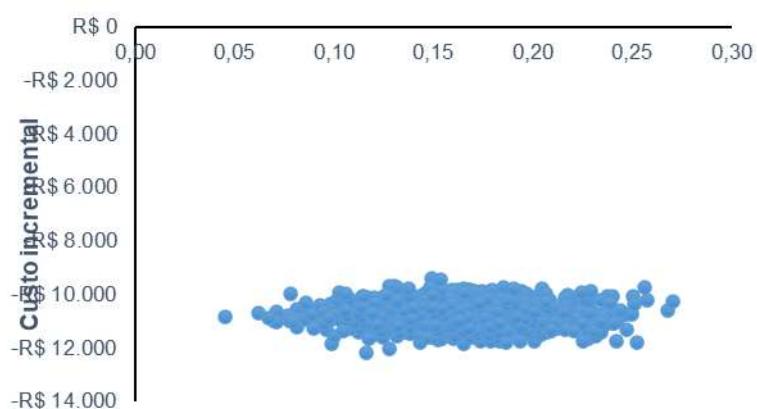


Figura 11. Gráfico de dispersão (desfecho: Remissão clínica) - UST vs certolizumabe
Fonte: elaboração própria

ICER - Remissão clínica



Efetividade incremental

Figura 12. Gráfico de dispersão (desfecho: Remissão clínica) - UST vs infliximabe
Fonte: elaboração própria

Ainda, a sensibilidade do modelo foi avaliada por meio da análise univariada determinística, mostrando que as alterações dos parâmetros mais críticos ao modelo não foram capazes de alterar drasticamente a interpretação do resultado. Nas figuras 13 a 18 são apresentados os diagramas de tornado e os parâmetros mais relevantes para a alteração do RCEI.

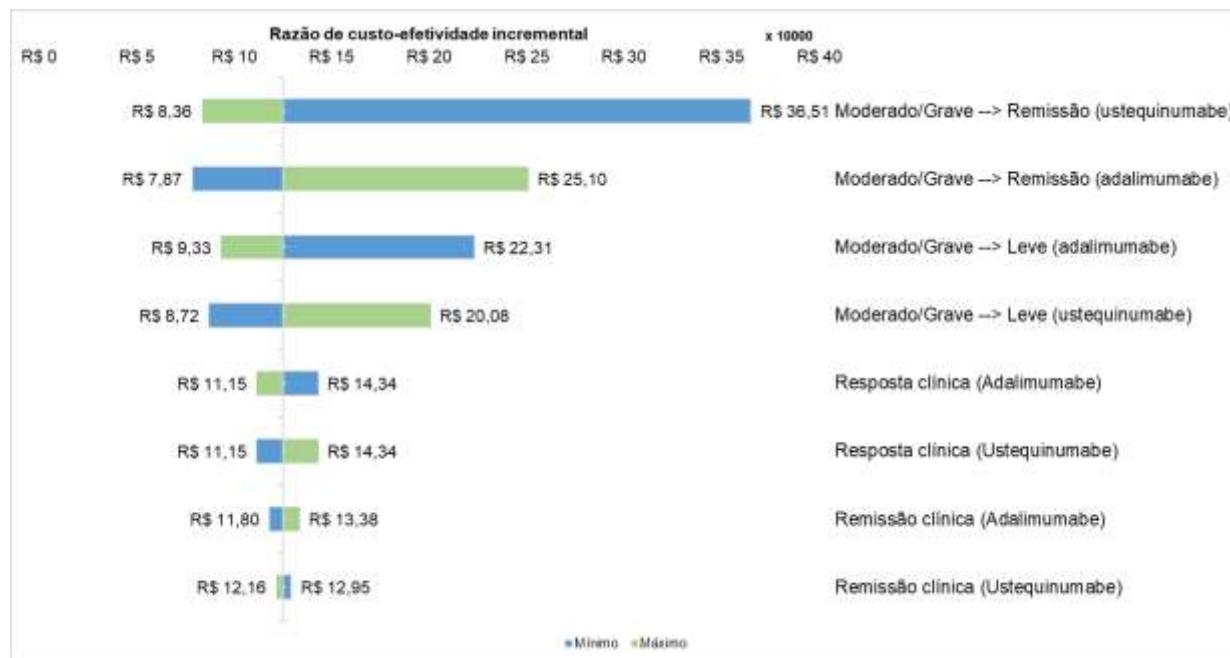


Figura 13. Análise univariada considerando QALY ganho – UST vs ADA

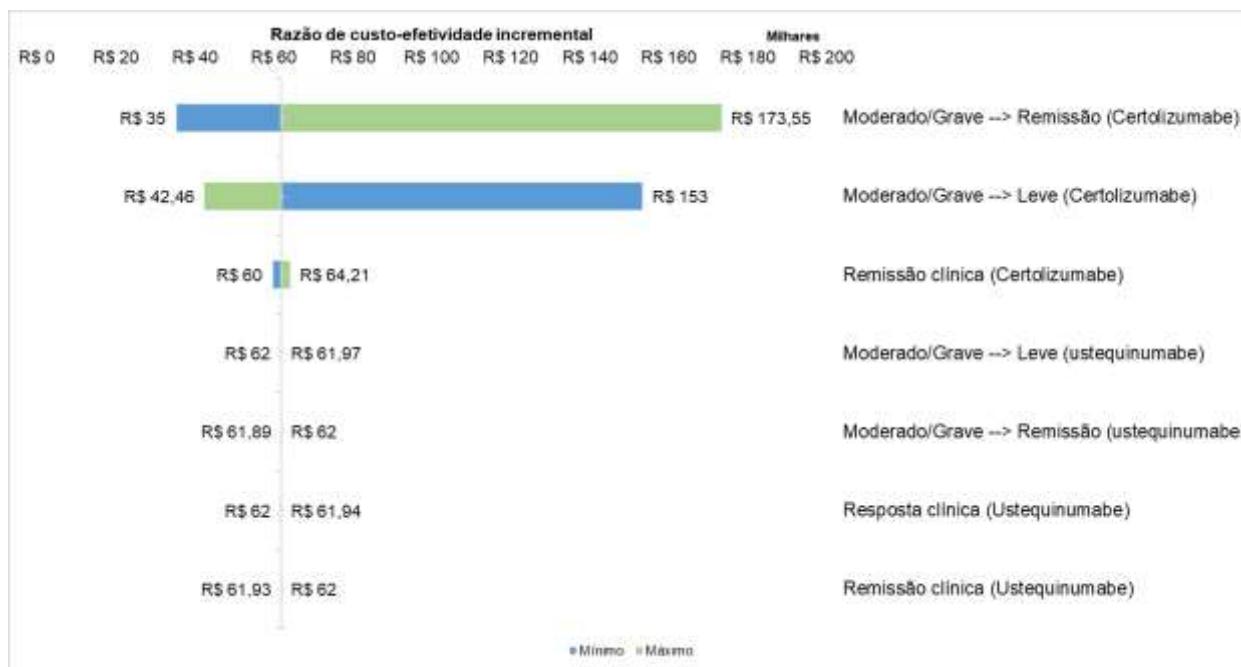


Figura 14. Análise univariada considerando benefício clínico ganho (remissão clínica) – UST vs ADA



Figura 15. Análise univariada considerando QALY ganho – UST vs certolizumabe

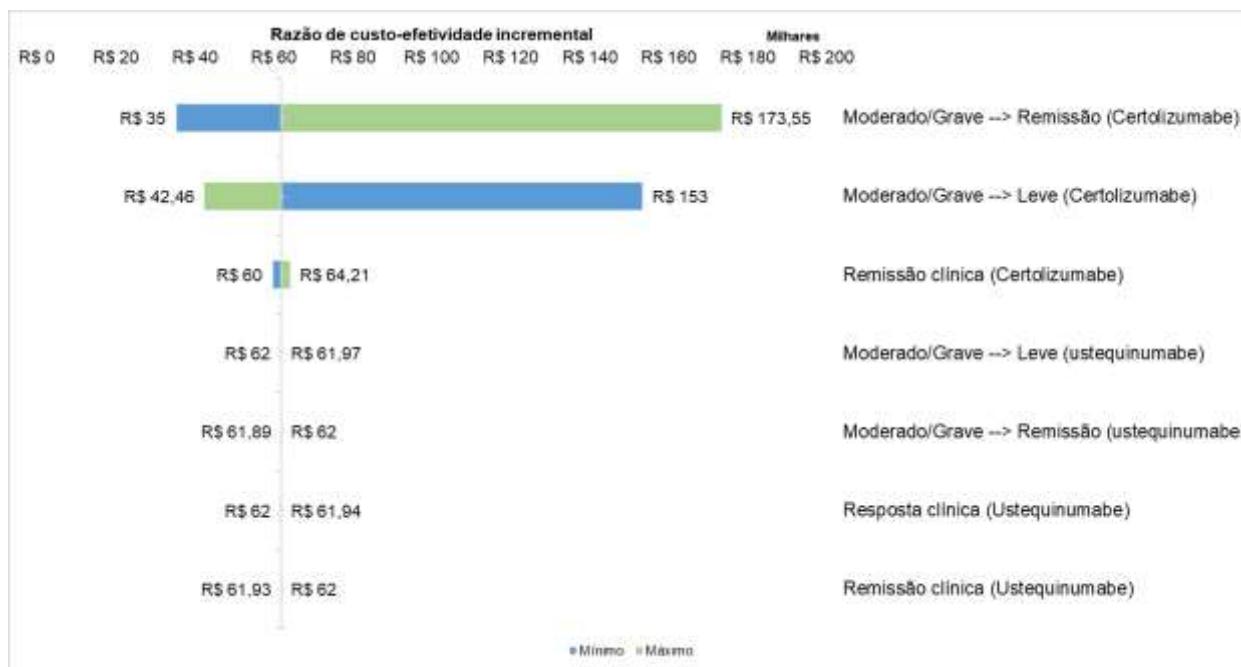


Figura 16. Análise univariada considerando benefício clínico ganho (remissão clínica) – UST vs certolizumabe

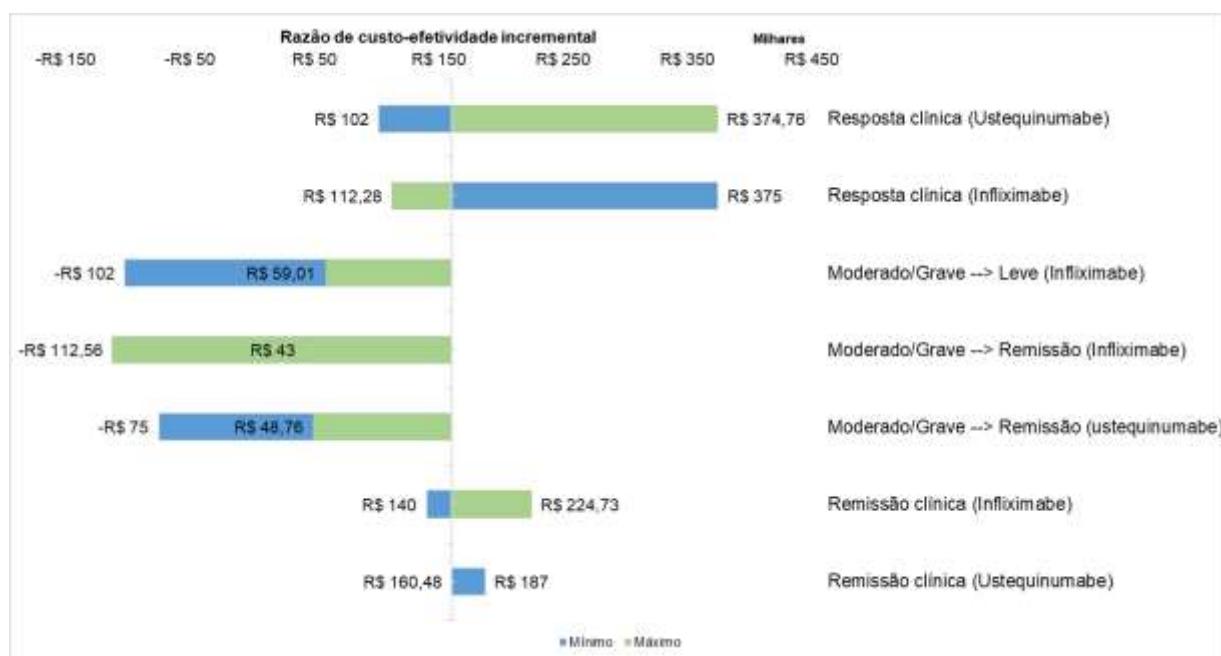


Figura 17. Análise univariada considerando QALY ganho – UST vs infliximabe

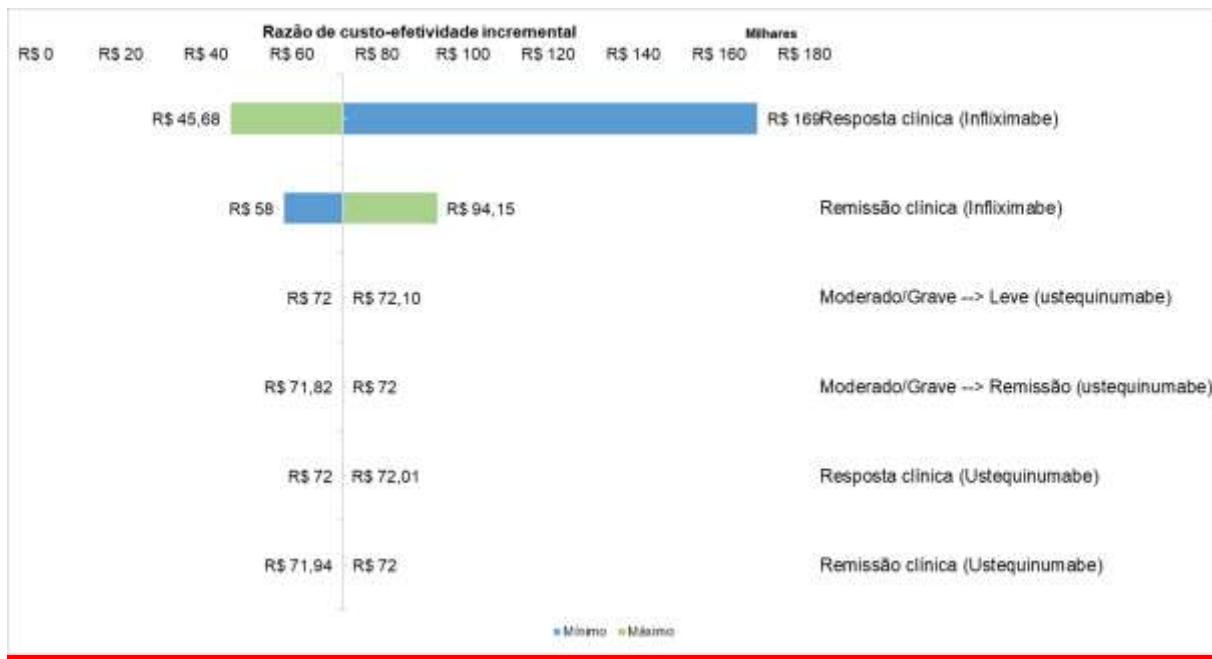


Figura 18. Análise univariada considerando benefício clínico ganho (remissão clínica) – UST vs infliximabe

6. LIMITAÇÕES

É inerente a qualquer modelo econômico a presença de determinadas limitações. Algumas destas são apontadas a seguir e são referentes ao modelo desenvolvido neste documento:

- Por não haver evidências direta que compara UST com ADA, IFX e CZP, as evidências foram obtidas de diferentes estudos primários.

7. REFERÊNCIAS

1. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 [cited 2022 Aug 13];96(3):635–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280528/>
2. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Aug 13];25(1):3–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229216/>
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Coana C. Robbins: patologia básica. 9^a Edição. Rio de Janeiro - RJ:

Elsevier; 2013. 587 p.

4. 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 Aug 14];8(4):357–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096379/>
5. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1980 Mar 8 [cited 2022 Aug 14];1(8167):514. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102236/>
6. Brasil / Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn. 2017. 79 p.
7. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis*. 2017 Jan;11(1):3–25.
8. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2013 Dec 15 [cited 2022 Aug 14];7(12):982–1018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184171/>
9. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1984 [cited 2022 Aug 14];30(3):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6735093/>
10. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Panis Y, Valleur P, et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2022 Aug 14];97(12):3102–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12492196/>
11. Tillack C, Seiderer J, Brand S, Göke B, Reiser MF, Schaefer C, et al. Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Aug 14];14(9):1219–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18484672/>
12. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2022 Aug 14];110(3):444–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732419/>

13. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 14];109(5):637–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23670113/>
14. BPS - Banco de Preços em Saúde.
15. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. 2017.
16. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 2017 Jul 1;92(7):1088–103.
17. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 14];5(1):17–30. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125319303334/fulltext>
18. 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 Aug 13];46(1):20–5. Available from: <http://www.scielo.br/j/ag/a/h6Pp3cLPLzzRQMPYWDWQnvy/?lang=en>
19. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol* [Internet]. 2018 Oct 30 [cited 2022 Aug 13];11:423–9. Available from: <https://www.dovepress.com/inflammatory-bowel-disease-epidemiology-in-sao-paulo-state-brazil-peer-reviewed-fulltext-article-CEG>
20. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Aug 13];11(1):3–25. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/3/2456546>
21. Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- α -refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis. *J Comp Eff Res*. 2017 Oct;6(7):601–12.
22. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan BG, Lobo AJ, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 16, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. W.B. Saunders; 2018. p. 1879–92.
23. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab Induction and

Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203572>. 2012 Oct;367(16):1519–28.

24. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. 2008;
25. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2016 Nov;375(20):1946–60.
26. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Aug;48(4):394–409.
27. Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic review with network meta-analysis: Efficacy of induction therapy with a second biological agent in anti-TNF-experienced Crohn's disease patients. *Gastroenterol Res Pract.* 2018;2018.
28. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Rep.* 2016 Dec;68(6):1237–43.
29. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 18];358. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935701/>
30. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula profissional - Stelara® (ustekinumab) - Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
32. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabela CMED. 2018.
33. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Repo.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde. 2014;
35. NICE. Single Technology Appraisal: Ustekinumab for treating moderately to severely active Crohn's

disease after prior therapy. 2015;

36. Ministério da Saúde. Vedolizumabe no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave. 2022;
37. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. 2022;
38. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2021.
39. Biblioteca Virtual em Saúde - Ministério da Saúde. 71% dos brasileiros têm os serviços públicos de saúde como referência | Biblioteca Virtual em Saúde MS. 2022.
40. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018 Oct;11:423–9.
41. Zaltman C, Parra RS, Sasaki 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*. 2021 Jan;27(2):208–23.
42. Ministério da Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. 2019;445:1–75.
43. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30 year review. *Gut*. 2002;50(4):485–9.
44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ustekinumab. Common Drug Review - CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. 2017.
45. The National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Technology appraisal guidance: Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. 2018;
46. Healthcare Improvement Scotland. Ustekinumab (Stelara®). 2016.
47. Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao LL, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis*. 2018 Jul;12(8):883–95.
48. Zimmerman MJ, Jewell DP. Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996 Jan;10(Sup2):93–8.
49. Prefontaine E, MacDonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of

- remission in Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2010 Jun;(6).
50. BIONDO-SIMÕES M, MANDELLI K, PEREIRA M, FATURI J. Opções Terapêuticas Para As Doenças Inflamatórias Intestinais: Revisão. *Rev bras Coloproct*. 2003;23(3):172–82.
51. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 22 [cited 2022 Aug 14];369(8):754–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964937/>
52. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec;6(12):1002–14.
53. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel JF, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1045–58.
54. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, Gasink C, Chakravarty SD, Farahi K, et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. *Drug Saf*. 2019;42(6).
55. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, et al. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;89(12):994–1007.
56. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasilia; 2014.
57. Hansson-Hedblom A, Almond C, Borgström F, Sly I, Enkusson D, Troelsgaard Buchholt A, et al. Cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease in Sweden. *Cost Eff Resour Alloc*. 2018 Aug;16(1).
58. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Jun;146(12):829–38.
59. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul;357(3):228–38.
60. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet*. 2019

Apr;393(10182):1699–707.

61. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Hassan Murad M, Loftus E V. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2014 Dec;89(12):1621–35.
62. 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.* 2009 Aug;30(3):265–74.
63. Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- α Antagonist. *Pharmacoeconomics.* 2018 Jul;36(7):853–65.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012.
65. 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.* 2014;147(3).

ANEXO III – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

**Ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn
ativa moderada a grave**

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação do ustekinumabe (UST), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS/MS) e elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de estimar o impacto orçamentário do UST para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF e com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF e para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF.

4. MÉTODOS

4.1. Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

4.2. Horizonte temporal

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (64).

4.3. Cenário e comparadores

Foi realizada uma análise de impacto orçamentário referente à incorporação do UST (cenário proposto), para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF comparando a terapia padrão e para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF, comparando com ADA, CZP e IFX. No cenário atual foi considerada para a primeira população somente terapia padrão e para a segunda população ADA, CZP e IFX.

A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário atual representaram o impacto orçamentário incremental.

4.4. Custos de tratamento

Foram considerados apenas os custos médicos diretos, apresentados no tópico 4.6 – Análise de custo-efetividade.

4.5. População

Pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

Para o cálculo da população elegível, considerou-se a população brasileira adulta de 2022 e as estimativas para os anos seguintes, segundo IBGE (38). Em seguida, foram realizadas estimativas da população atendida pelo SUS (71,1%)(39), dos pacientes com DC (prevalência de 24,3 casos/100.000

habitantes/ano)(40), daqueles com doença consideradas moderada a grave (39%)(41) e, por fim, quantos destes pacientes tinham indicação de terapia biológica e contraindicação ao uso dos anti-TNF (1,2%)(42). Maiores detalhes são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário

Estimativa epidemiológica da população	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)
População adulta do Brasil (IBGE)	140.947.087	142.977.605	144.896.723	146.721.437	148.387.585
População atendida no SUS	100.213.379	101.657.077	103.021.570	104.318.942	105.503.573
Pacientes com doença de Crohn	24.352	24.703	25.034	25.350	25.637
Pacientes com doença de Crohn moderada a grave	9.497	9.634	9.763	9.886	9.999
Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF	114	116	117	119	120

Legenda: DC: Doença de Crohn, IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, SUS: Sistema Único de Saúde

Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

Para o cálculo da população elegível, considerou-se a população brasileira adulta de 2022 e as estimativas para os anos seguintes, segundo IBGE (38). Em seguida, foram realizadas estimativas da população atendida pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (71,1%)(39), dos pacientes com DC (prevalência de 24,3 casos/100.000 habitantes/ano)(40), daqueles com doença considerada moderada a grave (39%)(41) e, por fim, quantos tinham indicação de terapia biológica por falha ou intolerância ao uso dos anti-TNF (55%)(65). Maiores detalhes são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros e população utilizados no modelo de impacto orçamentário

Estimativa epidemiológica da população	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)
População adulta do Brasil (IBGE)	140.947.087	142.977.605	144.896.723	146.721.437	148.387.585
População atendida no SUS	100.213.379	101.657.077	103.021.570	104.318.942	105.503.573
Pacientes com DC	24.352	24.703	25.034	25.350	25.637
Pacientes com DC moderada a grave	9.497	9.634	9.763	9.886	9.999
Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF	5.223	5.299	5.370	5.437	5.499

Legenda: DC: Doença de Crohn, IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, SUS: Sistema Único de Saúde

4.6. Market share

Pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

Para esta primeira população assumiu-se um cenário mais conservador com incorporação entre 2,5% e 20% e um cenário mais agressivo de 10% a 50%, do ano 1 a 5, respectivamente, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. *Market share* proposto para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

Cenário	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)
Cenário atual					
Terapia padrão	100%	100%	100%	100%	100%
UST	0%	0%	0%	0%	0%
Cenário proposto conservador					
Terapia padrão	97,5%	95,0%	90,0%	85,0%	80,0%
UST	2,5%	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%
Cenário proposto moderado					
Terapia padrão	95%	90%	85%	80%	75%

UST	5%	10%	15%	20%	25%
Cenário proposto agressivo					
Terapia padrão	90%	80%	70%	60%	50%
UST	10%	20%	30%	40%	50%

Nota: UST: ustekinumabe;

Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

Para esta população consideramos como comparadores os seguintes medicamentos: ADA, CZP e IFX. O *market share* do cenário atual foi estabelecido conforme a proporção do uso destes fármacos para pacientes com DC no DATASUS entre 2016 e 2021. Já para o cenário proposto assumiu uma incorporação entre 2,5% e 12,5% desta nova tecnologia, conforme apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. *Market share* para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

Cenário Atual	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)
Cenário atual					
ADA	43,0%	43,0%	43,0%	43,0%	43,0%
CZP	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%	3,0%
IFX	54,0%	54,0%	54,0%	54,0%	54,0%
UST	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Cenário proposto conservador					
ADA	41,9%	40,9%	39,8%	38,7%	37,6%
CZP	2,9%	2,9%	2,8%	2,7%	2,6%
IFX	52,7%	51,3%	50,0%	48,6%	47,3%
UST	2,5%	5,0%	7,5%	10,0%	12,5%
Cenário proposto moderado					
ADA	41,9%	40,9%	38,7%	36,6%	34,4%
CZP	2,9%	2,9%	2,7%	2,6%	2,4%
IFX	52,7%	51,3%	48,6%	45,9%	43,2%
UST	2,5%	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%
Cenário proposto agressivo					
ADA	40,9%	38,7%	36,6%	34,4%	32,3%
CZP	2,9%	2,7%	2,6%	2,4%	2,3%
IFX	51,3%	48,6%	45,9%	43,2%	40,5%
UST	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%

Nota: ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; IFX: infliximabe; UST: ustekinumabe;

4.7. Análise de sensibilidade

Para o impacto orçamentário foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) avaliando o impacto da incerteza dos parâmetros utilizando simulação de Monte Carlo de segunda ordem. Todos os parâmetros do modelo foram associados com distribuições probabilísticas, sendo que para cada análise, 1.000 simulações foram realizadas.

4.8. Pressupostos

- A análise de impacto orçamentário utilizou o modelo de custo-efetividade como base. Dessa forma, foram consideradas as mesmas transições da árvore de decisão e modelo de Markov.
- Não foi considerado a descontinuação dos tratamentos
- Foram utilizados dados epidemiológicos; assume-se que esses dados permaneçam constantes ao longo dos 5 anos, sendo que a população elegível é ajustada pelo crescimento da população brasileira com base nas tabelas de expectativa populacional para próximos anos (IBGE);
- Foi considerado que um ano tem 52 semanas e um mês 30 dias.

5. RESULTADOS

Pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

Observa-se que a incorporação de UST no SUS tem como resultado um incremento orçamentário, ou seja, um impacto econômico positivo. O impacto orçamentário no cenário conservador inicia em R\$ 73.474 mil no primeiro ano, chegando a R\$ 618.818,00 mil no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 1,60 milhões em cinco anos. Já no cenário moderado variou de R\$ 146,947 mil a R\$ 773,522 mil do primeiro ao quinto ano de análise, respectivamente, dando um total acumulado de R\$ 2,28 milhões. O impacto orçamentário no cenário agressivo inicia em R\$ 293,894 mil no primeiro ano, chegando a R\$ 1,54 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 4,56 milhões em cinco anos. Os resultados são apresentados na Tabela 5, Figura1, Figura e Figura 3.

Tabela 5. *Resultados* para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

Cenário	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)	Total
Cenário atual						
Terapia padrão	R\$ 643.277	R\$ 652.545	R\$ 661.303	R\$ 669.631	R\$ 677.235	
UST	---	---	---	---	---	
TOTAL	R\$ 643.277	R\$ 652.545	R\$ 661.303	R\$ 669.631	R\$ 677.235	R\$ 3.303.991

Cenário proposto conservador						
Terapia padrão	R\$ 627.195	R\$ 619.917	R\$ 595.173	R\$ 569.187	R\$ 541.788	
UST	R\$ 89.556	R\$ 181.691	R\$ 368.260	R\$ 559.347	R\$ 754.265	
TOTAL	R\$ 716.751	R\$ 801.609	R\$ 963.433	R\$ 1.128.533	R\$ 1.296.053	R\$ 4.906.380
Impacto Orçamentário	R\$ 73.474	R\$ 149.064	R\$ 302.130	R\$ 458.902	R\$ 618.818	R\$ 1.602.388
Cenário proposto moderado						
Terapia padrão	R\$ 611.113	R\$ 587.290	R\$ 562.108	R\$ 535.705	R\$ 507.927	
UST	R\$ 179.111	R\$ 363.383	R\$ 552.391	R\$ 745.796	R\$ 942.831	
TOTAL	R\$ 790.225	R\$ 950.673	R\$ 1.114.498	R\$ 1.281.501	R\$ 1.450.758	R\$ 5.587.655
Impacto Orçamentário	R\$ 146.947	R\$ 298.128	R\$ 453.195	R\$ 611.870	R\$ 773.522	R\$ 2.283.663
Cenário proposto agressivo						
Terapia padrão	R\$ 578.950	R\$ 522.036	R\$ 462.912	R\$ 401.779	R\$ 338.618	
UST	R\$ 358.222	R\$ 726.766	R\$ 1.104.781	R\$ 1.491.592	R\$ 1.885.663	
Total	R\$ 937.172	R\$ 1.248.801	R\$ 1.567.693	R\$ 1.893.370	R\$ 2.224.280	R\$ 7.871.317
Impacto orçamentário	R\$ 293.894	R\$ 596.257	R\$ 906.390	R\$ 1.223.739	R\$ 1.547.045	R\$ 4.567.325

Nota: UST: ustekinumabe;

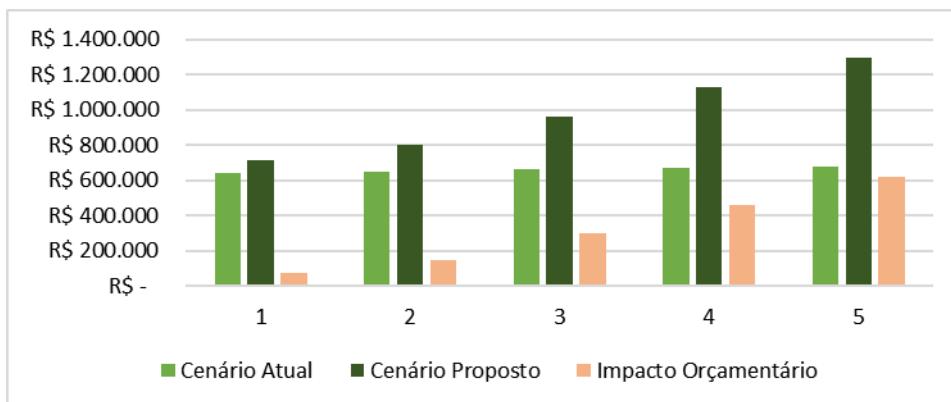


Figura1. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário conservador para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

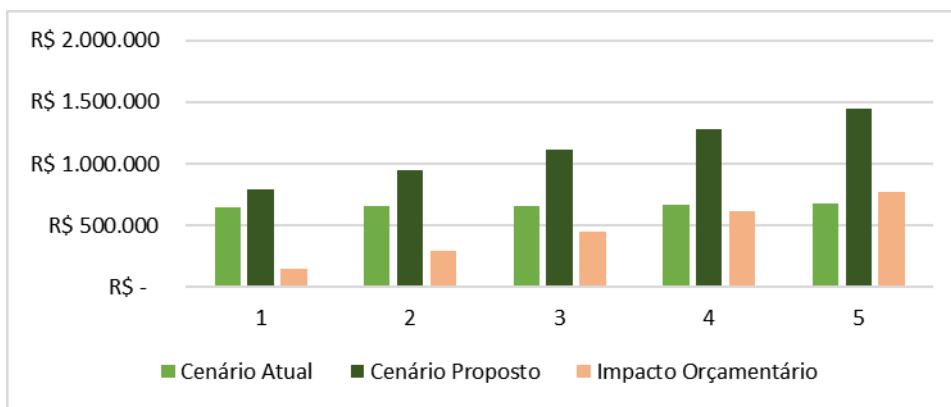


Figura 2. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário moderado para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

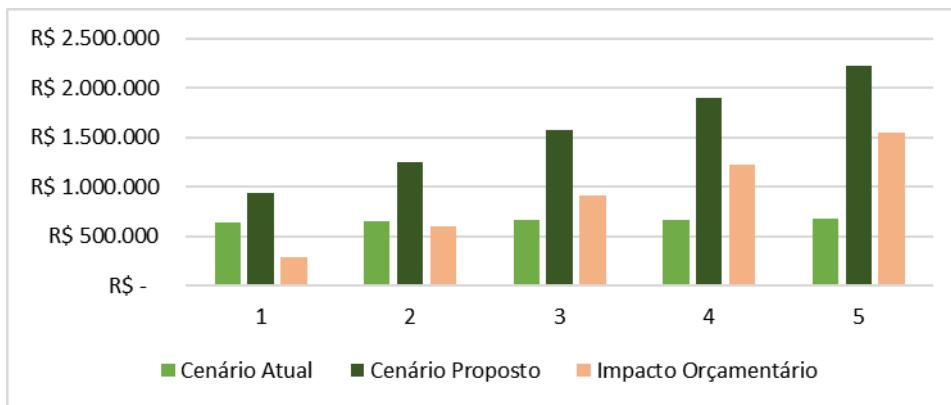


Figura 3. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário agressivo para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

A análise de sensibilidade probabilística corrobora com os resultados prévios. Para o cenário conservador, o impacto orçamentário variou entre R\$ 43 mil e R\$ 100 mil no primeiro ano, chegando a variar entre R\$ 369 mil e R\$ 845 mil no quinto ano de análise. Os resultados dessa análise estão apresentados a seguir, na Tabela 6.

Tabela 6. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para o cenário conservador para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

Custos (R\$)

	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)	Total
Cenário Atual	R\$ 631.631	R\$ 640.730	R\$ 649.331	R\$ 657.508	R\$ 664.974	R\$ 3.244.174
Cenário proposto	R\$ 703.788	R\$ 787.123	R\$ 946.046	R\$ 1.108.186	R\$ 1.272.703	R\$ 4.817.847
Impacto incremental	R\$ 72.157	R\$ 146.393	R\$ 296.716	R\$ 450.679	R\$ 607.729	R\$ 1.573.673
Intervalo de confiança inferior	R\$ 43.874	R\$ 89.013	R\$ 180.415	R\$ 274.031	R\$ 369.524	956.858
Intervalo de confiança superior	R\$ 100.440	R\$ 203.773	R\$ 413.016	R\$ 627.326	R\$ 845.933	2.190.488

A análise de sensibilidade probabilística corrobora com os resultados previos. Para o cenário agressivo, o impacto orçamentário variou entre R\$ 181 mil e R\$ 410 mil no primeiro ano, chegando a variar entre R\$ 953 mil e R\$ 2,16 milhões no quinto ano de análise. Os resultados dessa análise estão apresentados a seguir, na Tabela .

Tabela 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística para o cenário agressivo para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com contraindicação aos anti-TNF

	Custos (R\$)					
	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)	Total
Cenário Atual	R\$ 647.311	R\$ 656.636	R\$ 665.450	R\$ 673.830	R\$ 681.482	R\$ 3.324.709
Cenário proposto	R\$ 943.156	R\$ 1.256.851	R\$ 1.577.857	R\$ 1.905.693	R\$ 2.238.797	R\$ 7.922.354
Impacto incremental	R\$ 295.845	R\$ 600.215	R\$ 912.407	R\$ 1.231.863	R\$ 1.557.315	R\$ 4.597.645
Intervalo de confiança inferior	R\$ 181.130	R\$ 367.478	R\$ 558.616	R\$ 754.201	R\$ 953.456	R\$ 2.814.880
Intervalo de confiança superior	R\$ 410.561	R\$ 832.952	R\$ 1.266.198	R\$ 1.709.525	R\$ 2.161.173	R\$ 6.380.409

Pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

Para esta população consideramos como comparadores os seguintes medicamentos: ADA, CZP e IFX. O impacto orçamentário no cenário conservador inicia em R\$ 2,15 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 11,32 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 33,42 milhões em cinco

anos. Para o cenário moderado variou de R\$ 2,15 milhões a R\$ 18,11 milhões do ano 1 ao ano 5, respectivamente, gerando um total de R\$ 46,90 milhões nos 5 anos. A análise de impacto orçamentário para o cenário agressivo para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF variou de R\$ 4,30 milhões a R\$ 22,64 milhões do ano 1 ao ano 5, respectivamente, com um acúmulo de R\$ 66,84 milhões nos 5 anos. Os resultados são apresentados na Tabela , Figura , Figura 5 e Figura .

Tabela 8. *Resultados* para pacientes adultos com DC ativa moderada a grave, indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

Cenário	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)	Total
Cenário atual						
ADA	R\$ 29.822.581	R\$ 30.252.213	R\$ 30.658.273	R\$ 31.044.359	R\$ 31.396.894	
CZP	R\$ 2.544.294	R\$ 2.580.948	R\$ 2.615.591	R\$ 2.648.530	R\$ 2.678.606	
IFX	R\$ 45.797.298	R\$ 46.457.065	R\$ 47.080.635	R\$ 47.673.531	R\$ 48.214.905	
UST	R\$ -					
TOTAL	R\$ 78.164.174	R\$ 79.290.226	R\$ 80.354.499	R\$ 81.366.420	R\$ 82.290.406	R\$ 401.465.725
Cenário proposto conservador						
ADA	R\$ 29.077.017	R\$ 28.739.602	R\$ 28.358.903	R\$ 27.939.923	R\$ 27.472.283	
CZP	R\$ 2.480.687	R\$ 2.451.901	R\$ 2.419.422	R\$ 2.383.677	R\$ 2.343.780	
IFX	R\$ 44.652.366	R\$ 44.134.212	R\$ 43.549.588	R\$ 42.906.178	R\$ 42.188.042	
UST	R\$ 4.104.630	R\$ 8.327.524	R\$ 12.658.950	R\$ 17.091.155	R\$ 21.606.550	
TOTAL	R\$ 80.314.699	R\$ 83.653.238	R\$ 86.986.862	R\$ 90.320.933	R\$ 93.610.655	R\$ 434.886.387
Impacto Orçamentário	R\$ 2.150.525	R\$ 4.363.012	R\$ 6.632.362	R\$ 8.954.513	R\$ 11.320.249	R\$ 33.420.663
Cenário proposto moderado						
ADA	R\$ 29.077.017	R\$ 28.739.602	R\$ 27.592.446	R\$ 26.387.705	R\$ 25.117.516	R\$ 136.914.285
CZP	R\$ 2.480.687	R\$ 2.451.901	R\$ 2.354.032	R\$ 2.251.250	R\$ 2.142.885	R\$ 11.680.754
IFX	R\$ 44.652.366	R\$ 44.134.212	R\$ 42.372.572	R\$ 40.522.502	R\$ 38.571.924	R\$ 210.253.575
UST	R\$ 4.104.630	R\$ 8.327.524	R\$ 16.878.600	R\$ 25.636.733	R\$ 34.570.480	R\$ 89.517.966
TOTAL	R\$ 80.314.699	R\$ 83.653.238	R\$ 89.197.649	R\$ 94.798.190	R\$ 100.402.805	R\$ 448.366.581
Impacto Orçamentário	R\$ 2.150.525	R\$ 4.363.012	R\$ 8.843.150	R\$ 13.431.770	R\$ 18.112.399	R\$ 46.900.857
Cenário proposto agressivo						
ADA	R\$ 28.331.452	R\$ 27.226.991	R\$ 26.059.532	R\$ 24.835.487	R\$ 23.547.671	

CZP	R\$ 2.417.080	R\$ 2.322.853	R\$ 2.223.252	R\$ 2.118.824	R\$ 2.008.954
IFX	R\$ 43.507.433	R\$ 41.811.359	R\$ 40.018.540	R\$ 38.138.825	R\$ 36.161.179
UST	R\$ 8.209.259	R\$ 16.655.047	R\$ 25.317.900	R\$ 34.182.311	R\$ 43.213.100
TOTAL	R\$ 82.465.224	R\$ 88.016.250	R\$ 93.619.224	R\$ 99.275.447	R\$ 104.930.905
Impacto Orçamentário	R\$ 4.301.050	R\$ 8.726.025	R\$ 13.264.725	R\$ 17.909.027	R\$ 22.640.499
					R\$ 468.307.050
					R\$ 66.841.325

Nota: ADA: adalimumabe; CZP: certolizumabe pegol; IFX: infliximabe; UST: ustequinumabe;

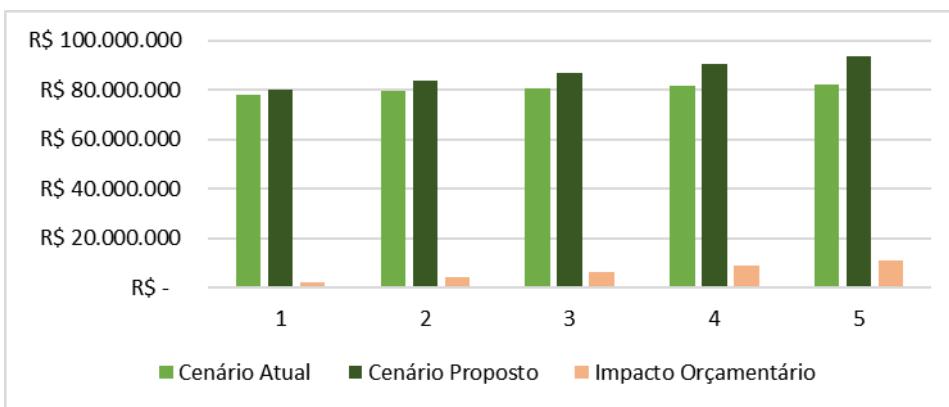


Figura 4. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário conservador para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

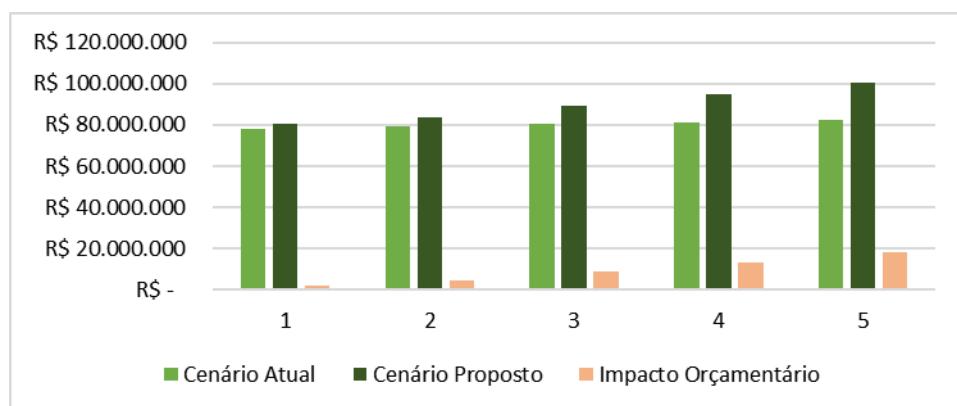


Figura 5. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário moderado para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

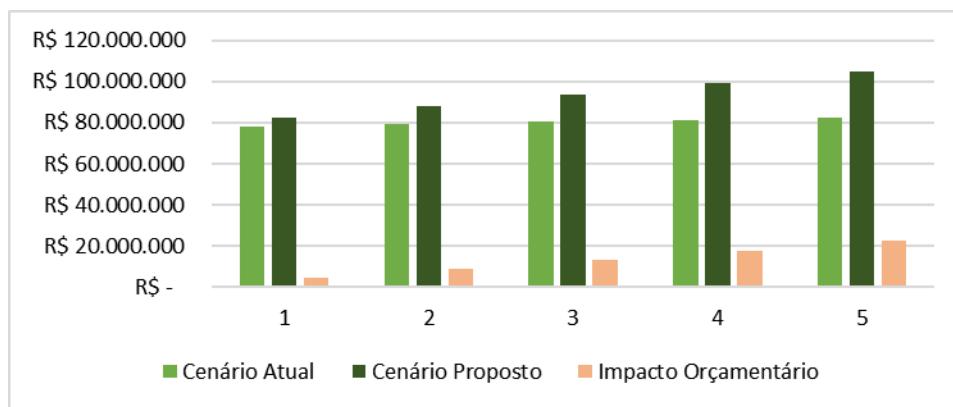


Figura 6. Resultados da análise de impacto orçamentário para o cenário agressivo para pacientes com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados do caso base. O impacto orçamentário variou entre R\$ 1,29 milhões a R\$ 2,95 milhões no primeiro ano, chegando a variar entre R\$ 6,81 milhões e R\$ 15,56 milhões no quinto ano de análise. Os resultados dessa análise estão apresentados a seguir, na Tabela 9.

Tabela 9. Resultados da análise de sensibilidade probabilística (caso-base)

	Ano 1 (2024)	Ano 2 (2025)	Ano 3 (2026)	Ano 4 (2027)	Ano 5 (2028)	Total
Cenário Atual	R\$ 77.284.803	R\$ 78.398.186	R\$ 79.450.486	R\$ 80.451.023	R\$ 81.364.613	R\$ 396.949.111
Cenário proposto	R\$ 79.410.730	R\$ 82.711.295	R\$ 86.006.989	R\$ 89.303.116	R\$ 92.555.384	R\$ 429.987.514
Impacto incremental	R\$ 2.125.928	R\$ 4.313.109	R\$ 6.556.503	R\$ 8.852.093	R\$ 11.190.770	R\$ 33.038.403
Intervalo de confiança inferior	R\$ 1.294.461	R\$ 2.626.219	R\$ 3.992.205	R\$ 5.389.972	R\$ 6.813.975	R\$ 20.116.832
Intervalo de confiança superior	R\$ 2.957.394	R\$ 5.999.999	R\$ 9.120.801	R\$ 12.314.214	R\$ 15.567.566	R\$ 45.959.974

6. LIMITAÇÕES

Por não haver evidências direta que compara UST com ADA, IFX e CZP, as evidências foram obtidas de diferentes estudos primários.

7. REFERÊNCIAS

1. Hanauer SB, Sandborn W. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 [cited 2022 Aug 13];96(3):635–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11280528/>
2. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2007 Jan [cited 2022 Aug 13];25(1):3–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229216/>
3. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Coana C. Robbins: patologia básica. 9^a Edição. Rio de Janeiro - RJ: Elsevier; 2013. 587 p.
4. 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 Aug 14];8(4):357–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20096379/>
5. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* (London, England) [Internet]. 1980 Mar 8 [cited 2022 Aug 14];1(8167):514. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6102236/>
6. Brasil / Ministério da Saúde / Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn. 2017. 79 p.
7. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn's Colitis*. 2017 Jan;11(1):3–25.
8. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* [Internet]. 2013 Dec 15 [cited 2022 Aug 14];7(12):982–1018. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24184171/>
9. Coremans G, Rutgeerts P, Geboes K, Van den Oord J, Ponette E, Vantrappen G. The value of ileoscopy with biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 1984 [cited 2022 Aug 14];30(3):167–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6735093/>
10. Nahon S, Bouhnik Y, Lavergne-Slove A, Bitoun A, Panis Y, Valleur P, et al. Colonoscopy accurately predicts the anatomical severity of colonic Crohn's disease attacks: correlation with findings from colectomy specimens. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2022 Aug 14];97(12):3102–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12492196/>
11. Tillack C, Seiderer J, Brand S, Göke B, Reiser MF, Schaefer C, et al. Correlation of magnetic resonance enteroclysis (MRE) and wireless capsule endoscopy (CE) in the diagnosis of small bowel lesions in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Aug 14];14(9):1219–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18484672/>
12. Menees SB, Powell C, Kurlander J, Goel A, Chey WD. A meta-analysis of the utility of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, fecal calprotectin, and fecal lactoferrin to exclude inflammatory bowel disease in adults with IBS. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2015 Mar 10 [cited 2022 Aug 14];110(3):444–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25732419/>
13. Henderson P, Anderson NH, Wilson DC. The diagnostic accuracy of fecal calprotectin during the investigation of suspected pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Aug 14];109(5):637–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23670113/>
14. BPS - Banco de Preços em Saúde.

15. BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. 2017.
16. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. Mayo Clin Proc. 2017 Jul 1;92(7):1088–103.
17. Alatab S, Sepanlou SG, Ikuta K, Vahedi H, Bisignano C, Safiri S, et al. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Aug 14];5(1):17–30. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125319303334/fulltext>
18. 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 Aug 13];46(1):20–5. Available from: <http://www.scielo.br/j/ag/a/h6Pp3cLPLzzRQMPYWDWQnvy/?lang=en>
19. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. Clin Exp Gastroenterol [Internet]. 2018 Oct 30 [cited 2022 Aug 13];11:423–9. Available from: <https://www.dovepress.com/inflammatory-bowel-disease-epidemiology-in-sao-paulo-state-brazil-peer-reviewed-fulltext-article-CEG>
20. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohn's Colitis [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Aug 13];11(1):3–25. Available from: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/11/1/3/2456546>
21. Kawalec P, Moćko P, Malinowska-Lipien I, Brzostek T. Efficacy and safety of ustekinumab in the induction therapy of TNF- α -refractory Crohn's disease patients: a systematic review and meta-analysis. J Comp Eff Res. 2017 Oct;6(7):601–12.
22. Lee MJ, Parker CE, Taylor SR, Guizzetti L, Feagan BG, Lobo AJ, et al. Efficacy of Medical Therapies for Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-analysis. Vol. 16, Clinical Gastroenterology and Hepatology. W.B. Saunders; 2018. p. 1879–92.
23. Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1203572>. 2012 Oct;367(16):1519–28.
24. Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients With Moderate-to-Severe Crohn's Disease. 2008;
25. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016 Nov;375(20):1946–60.
26. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Aug;48(4):394–409.
27. Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic review with network meta-analysis: Efficacy of induction therapy with a second biological agent in anti-TNF-experienced Crohn's disease patients. Gastroenterol Res Pract. 2018;2018.
28. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. Pharmacol Rep. 2016 Dec;68(6):1237–43.
29. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ [Internet]. 2017 [cited 2022 Feb 18];358. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.j1832>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28935701/>

30. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula profissional - Stelara® (ustekinumabe) - Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
32. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabela CMED. 2018.
33. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)--explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Repo.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde. 2014;
35. NICE. Single Technology Appraisal: Ustekinumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. 2015;
36. Ministério da Saúde. Vedolizumabe no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave. 2022;
37. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: Recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS. 2022;
38. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da população. 2021.
39. Biblioteca Virtual em Saúde - Ministério da Saúde. 71% dos brasileiros têm os serviços públicos de saúde como referência | Biblioteca Virtual em Saúde MS. 2022.
40. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018 Oct;11:423–9.
41. Zaltman C, Parra RS, Sasaki 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.* 2021 Jan;27(2):208–23.
42. Ministério da Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Sacubitril/valsartana para o tratamento de pacientes adultos com insuficiência cardíaca crônica sintomática (NYHA classe II-IV) com fração de ejeção reduzida. 2019;445:1–75.
43. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: A 30 year review. *Gut.* 2002;50(4):485–9.
44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Ustekinumab. Common Drug Review - CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION. 2017.
45. The National Institute for Health and Care Excellence. NICE. Technology appraisal guidance: Ustekinumab for moderately to severely active Crohn's disease after previous treatment. 2018;
46. Healthcare Improvement Scotland. Ustekinumab (Stelara®). 2016.
47. Sands BE, Han C, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Gao LL, et al. The Effects of Ustekinumab on Health-related Quality of Life in Patients With Moderate to Severe Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis.* 2018 Jul;12(8):883–95.
48. Zimmerman MJ, Jewell DP. Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996 Jan;10(Sup2):93–8.
49. Prefontaine E, MacDonald JK, Sutherland LR. Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane database Syst Rev.* 2010 Jun;(6).
50. BIONDO-SIMÕES M, MANDELLI K, PEREIRA M, FATURI J. Opções Terapêuticas Para As Doenças

Inflamatórias Intestinais: Revisão. Rev bras Coloproct. 2003;23(3):172–82.

51. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Aug 22 [cited 2022 Aug 14];369(8):754–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23964937/>
52. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Dec;6(12):1002–14.
53. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel JF, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018 Oct;155(4):1045–58.
54. Ghosh S, Gensler LS, Yang Z, Gasink C, Chakravarty SD, Farahi K, et al. Ustekinumab Safety in Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Crohn's Disease: An Integrated Analysis of Phase II/III Clinical Development Programs. *Drug Saf*. 2019;42(6).
55. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, et al. Safety of Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Pooled Safety Analysis of Results from Phase 2/3 Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2021;89(12):994–1007.
56. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasilia; 2014.
57. Hansson-Hedblom A, Almond C, Borgström F, Sly I, Enkusson D, Troelsgaard Buchholt A, et al. Cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease in Sweden. *Cost Eff Resour Alloc*. 2018 Aug;16(1).
58. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Jun;146(12):829–38.
59. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. Certolizumab Pegol for the Treatment of Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul;357(3):228–38.
60. Ye BD, Pesegova M, Alexeeva O, Osipenko M, Lahat A, Dorofeyev A, et al. Efficacy and safety of biosimilar CT-P13 compared with originator infliximab in patients with active Crohn's disease: an international, randomised, double-blind, phase 3 non-inferiority study. *Lancet*. 2019 Apr;393(10182):1699–707.
61. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Hassan Murad M, Loftus E V. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2014 Dec;89(12):1621–35.
62. 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*. 2009 Aug;30(3):265–74.
63. Holko P, Kawalec P, Pilc A. Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor- α Antagonist. *Pharmacoeconomics*. 2018 Jul;36(7):853–65.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012.
65. 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*. 2014;147(3).



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**