



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

1

NOTA TÉCNICA*

Evidências clínicas para processos judiciais

**O texto é para uso integral pelos membros de NAT-JUS em suas Notas Técnicas, sem necessidade de citação da autoria deste texto.*

USTEQUINUMABE COMPARADO A VEDOLIZUMABE E A AGENTES BIOLÓGICOS ANTI-TNF-ALFA NO TRATAMENTO DE DOENÇA DE CROHN

BARBOSA, Aurelio de Melo¹

1. Fisioterapeuta, mestre em ciências ambientais e saúde na Pontifícia Universidade Católica de Goiás, doutorando em medicamentos e assistência farmacêutica na Universidade Federal de Minas Gerais, professor na Universidade Estadual de Goiás, pesquisador de ATS (avaliação de tecnologias em saúde) na Escola de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil, aurelio.barbosa@goias.gov.br ou aurelio.barbosa@ueg.br.

TRANSTORNO DE SAÚDE

CID:

K50 – Doença de Crohn (enterite regional).

Diagnóstico:

Doença de Crohn.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



**SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

2

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Não se aplica.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

Tipo da Tecnologia:

Medicamento biológico inibidor das interleucinas IL-12 e IL-23 humanas.

Registro na ANVISA?

Sim.¹

Situação do registro:

Válido.¹

Nome comercial:

Stelara®.¹

Princípio Ativo:

Ustequinumabe.

Via de administração:

Administração por injeção subcutânea ou por infusão intravenosa. Apresentação: 1) solução injetável para injeção subcutânea, em seringa preenchida com 1 mL de solução contendo 90 mg de ustequinumabe; 2) solução injetável para injeção subcutânea, em frasco ou seringa preenchida com 0,5 mL contendo 45 mg de ustequinumabe; 3) solução para infusão



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

3

intravenosa, em frasco-ampola com 23 mL contendo 130 mg de ustequinumabe.¹

Posologia:

Para doença de Crohn, o esquema posológico de ustequinumabe recomendado na bula é: iniciação com infusão intravenosa do medicamento em posologia conforme peso corporal (dose de 260 mg para adultos com peso igual ou menor que 55 kg, dose 390 mg para pessoas com peso de 55 a 85 kg, dose de 520 mg para adultos com peso maior que 85 kg); após 8 semanas da iniciação, o paciente deve ser tratado com injeção subcutânea de 90 mg, que é administrada a cada 12 semanas para tratamento de manutenção.¹

Na manutenção, os pacientes que perderem a resposta na dosagem de ustequinumabe a cada 12 semanas podem se beneficiar de um aumento na frequência de dosagem a cada 8 semanas. O tratamento com ustequinumabe é interrompido se o paciente que não apresentarem evidência de benefício terapêutico 16 semanas após a iniciação intravenosa ou 16 semanas após a mudança para a dose de manutenção a cada 8 semanas.¹

Uso contínuo?

Sim.

Duração do tratamento:

Indeterminada.

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim.

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



**SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde**

4

Não.

O medicamento está inserido no SUS?

Não.

Oncológico?

Não.

OUTRAS TECNOLOGIAS DISPONÍVEIS

Tecnologia:

Ustequinumabe.

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:

Estão disponíveis medicamentos biológicos anti-TNF- α na RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais) que podem ser utilizados no tratamento de doença de Crohn: infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol. Vedolizumabe é um agente biológico também usado no tratamento de doença de Crohn, mas está disponível no SUS apenas para tratamento de retocolite ulcerativa.

Existe Genérico?

Não.

Existe Similar?

Não.



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

5

CUSTO DA TECNOLOGIA

Tecnologia:

Ustequinumabe.

Laboratório:

Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

Marca comercial:

Stelara®.

Apresentação:

1) solução injetável para injeção subcutânea, em seringa preenchida com 1 mL de solução contendo 90 mg de uestequinumabe; 2) solução injetável para injeção subcutânea, em frasco ou seringa preenchida com 0,5 mL contendo 45 mg de uestequinumabe; 3) solução para infusão intravenosa, em frasco-ampola com 23 mL contendo 130 mg de uestequinumabe.¹

Preço de Fábrica:

—

Preço Máximo de Venda ao Governo:

Solução para infusão intravenosa em frasco ampola de 130 mg: o frasco tem valor de R\$ 36.372,74 ao PMVG 17% em novembro de 2023.²

Solução para injeção subcutânea em seringa com dose de 90 mg: a seringa tem valor de R\$ 25.181,11 ao PMVG 17% em novembro de 2023.²



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

6

Solução para injeção subcutânea em seringa com dose de 45 mg: a seringa tem valor de R\$ 12.590,58 ao PMVG 17% em novembro de 2023 (essa dose é indicada para tratamento de psoríase em placa na fase de manutenção).²

Preço Máximo ao Consumidor:

—

CUSTO DA TECNOLOGIA - TRATAMENTO MENSAL

Tecnologia:

Ustequinumabe.

Dose Diária Recomendada:

Não há dose diária. Para doença de Crohn, o esquema posológico de ustequinumabe recomendado na bula é: iniciação com infusão intravenosa do medicamento em posologia conforme peso corporal (dose de 260 mg para adultos com peso igual ou menor que 55 kg, dose 390 mg para pessoas com peso de 55 a 85 kg, dose de 520 mg para adultos com peso maior que 85 kg); após 8 semanas da iniciação, o paciente deve ser tratado com injeção subcutânea de 90 mg, que é administrada a cada 12 semanas para tratamento de manutenção.¹

Na manutenção, os pacientes que perderem a resposta na dosagem de ustequinumabe a cada 12 semanas podem se beneficiar de um aumento na frequência de dosagem a cada 8 semanas. O tratamento com ustequinumabe é interrompido se o paciente que não apresentarem evidência de benefício terapêutico 16 semanas após a iniciação intravenosa ou 16 semanas após a



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

7

mudança para a dose de manutenção a cada 8 semanas.¹

Preço Máximo de Venda ao Governo:

Considerando os valores do PMVG 17%², o custo do tratamento no primeiro ano seria de R\$ 226.965,82 — uma dose de iniciação/infusão intravenosa de 3 frascos-ampola no valor de R\$ 109.118,22 e 4,68 doses de manutenção/injeção subcutânea de 90 mg no valor de R\$ 117.847,60 — e a partir do segundo ano, o tratamento custaria R\$ 109.537,83 (4,35 doses de manutenção/injeção subcutânea de 90 mg), para a frequência de injeções a cada 12 semanas na fase de manutenção (sendo que essa frequência não é mais eficaz que o placebo para manterá remissão clínica). Se a frequência do tratamento de manutenção for de uma injeção a cada 8 semanas, como sugerido para pacientes que perdem a resposta com intervalos de 12 semanas (as evidências apontam que a injeção a cada 8 semanas é a única mais eficaz que o placebo para manter a remissão clínica), o custo do tratamento será maior: no primeiro ano seria de R\$ 273.248,70 (uma dose de iniciação, com valor já mencionado, e 6,518 doses de manutenção, no valor de R\$ 164.130,48); no segundo ano, seria de R\$ 164.130,48 (6,518 doses de manutenção); com dois anos de tratamento ao valor de R\$ 437.379,18.

Preço Máximo ao Consumidor:

—

Fonte do custo da tecnologia:

Lista da CMED², em sua versão de 9 de novembro de 2023, com os preços máximos de venda ao governo (PMVG) com 17% de ICMS (válido para Goiás).

EVIDÊNCIAS E RESULTADOS ESPERADOS

Tecnologia:

Ustequinumabe.

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Para fins de entendimento das informações apresentadas nos próximos parágrafos: RR é risco relativo ou razão de risco. RD é risk difference ou diferença absoluta de risco (redução absoluta de risco ou aumento absoluto de risco). Para entender melhor esses conceitos, leia os textos em <http://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com/2012/09/relativo-versus-absoluto.html> e em <http://medicinabaseadaemevidencias.blogspot.com/2017/05/a-verdadeira-magnitude-do-efeito-de-um.html>. Leia o artigo em <https://doi.org/10.1590/S1516-44462005000200015>. Para saber interpretar intervalo de confiança de risco relativo, veja o vídeo: <https://youtu.be/TKVIS3bSV04>.

A doença de Crohn (DC) é uma condição crônica, inflamatória e sistêmica, tipicamente com inflamação irregular, assimétrica, transmural e ocasionalmente granulomatosa. Sua manifestação principal ocorre no trato gastrointestinal, sendo o íleo terminal e/ou cólon os locais mais comumente afetados.³ A DC apresenta sintomas como diarreia intensa, dor abdominal, perda de peso, fadiga e hematoquezia (presença de sangue vermelho vivo nas fezes). Seu curso é recidivante, podendo resultar em complicações graves, tais como estenoses (estreitamentos) intestinais múltiplas, perfurações e abscessos (coleções de pus) no trato gastrointestinal. Aproximadamente metade dos pacientes com DC necessitam de cirurgia intestinal devido a complicações ao longo da vida.⁴

A DC possui três cursos distintos: 1) tipo luminal (30% dos pacientes), caracterizado por inflamação na mucosa e submucosa intestinal; 2) tipo fistulizante ou perfurante (20% dos pacientes), que leva à formação de fístulas intestinais; 3) tipo estenosante ou estenosante (50%

SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

dos pacientes), resultando em obstrução fixa, dolorosa e cicatricial devido à hipertrofia muscular e deposição de colágeno nas paredes intestinais, requerendo tratamento cirúrgico.^{5,6}

O objetivo do tratamento da DC é prevenir complicações, como perfurações, abscessos e estenoses, através da indução e manutenção da remissão, priorizando inibir ou regular a inflamação da mucosa intestinal com base na via imune da mucosa.⁴ Segundo o protocolo clínico do Sistema Único de Saúde, o tratamento da DC moderada a grave envolve o uso de corticosteroides ou imunossupressores (metotrexato, azatioprina ou azatioprina mais alopurinol).⁶ Para pacientes sem resposta clínica significativa ou com contraindicação ao corticosteroide ou imunossupressor, a terapia de indução com agente biológico anti-TNF- α (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol) é indicada.⁶ Apesar do sucesso do agente anti-TNF- α representar um avanço no manejo da DC, ainda é um desafio tratar os não respondedores primários, e 20% dos casos podem perder a resposta a cada ano.⁴ Para esses casos, o agente anti-TNF- α pode ser substituído por ustequinumabe ou vedolizumabe.⁴

Ustequinumabe e vedolizumabe são indicados para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias.¹

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal humano que inibe a atividade biológica das interleucinas IL-12 e IL-23 humanas, impedindo que essas citocinas se liguem ao seu receptor proteico. Assim, ustequinumabe exerce seus efeitos clínicos na psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa pela interrupção das cascatas das citocinas associadas às células Th1 e Th17 (T *helper*), que são fundamentais para a patologia destas doenças.¹

Vedolizumabe é um medicamento biológico imunossupressor seletivo para o intestino. É um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, a qual é expressada, de preferência, em linfócitos T auxiliares (T *helper*) alojados no intestino. Ao se



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

10

ligar à integrina $\alpha 4\beta 7$ em determinados linfócitos, o vedolizumabe inibe a adesão destas células à molécula-1 de adesão da célula de adressina da mucosa (MAdCAM-1), mas não à molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1). A MAdCAM-1 é expressada principalmente nas células endoteliais do intestino e representa um papel crítico no alojamento de linfócitos T nos tecidos do trato gastrointestinal. O vedolizumabe não se liga nem inibe a função das integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha E\beta 7$. A integrina $\alpha 4\beta 7$ é expressa em um subconjunto discreto de linfócitos T auxiliares de memória, os quais migram, de preferência, para o trato gastrointestinal e causam uma inflamação que é característica da Doença de Crohn. Em indivíduos sadios, pacientes com Colite Ulcerativa ou pacientes com Doença de Crohn, vedolizumabe não aumenta os neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfócitos B e linfócitos T citotóxicos e auxiliares (helper), linfócitos T auxiliares de memória totais, monócitos ou células matadoras naturais (natural killer), no sangue periférico, sem observação de leucocitose.⁷

Para doença de Crohn, o esquema posológico de vedolizumabe recomendado na bula é: na fase de indução, que pode durar até 14 semanas, a aplicação de 300 mg de vedolizumabe, administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas (fase de manutenção). Os pacientes com Doença de Crohn que não apresentarem resposta na semana 6, podem se beneficiar de uma dose de vedolizumabe na Semana 10 e Semana 14 (fase de indução). Nos pacientes que responderem, continuar o tratamento a cada oito semanas a partir da Semana 14 (fase de manutenção). O tratamento de pacientes com Doença de Crohn deve ser descontinuado se não houver evidência de benefício terapêutico até a Semana 14. Alguns pacientes que experimentaram redução da resposta podem se beneficiar de um aumento na frequência do tratamento para 300 mg de vedolizumabe a cada quatro semanas na fase de manutenção. Na fase de manutenção, em vez de injeção por infusão lenta intravenosa, o paciente pode ser tratado com injeção subcutânea de 108 mg. A primeira dose de manutenção subcutânea deve ser administrada no lugar da dose intravenosa programada e a cada 2 semanas a partir de então.⁷

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

A evidências científicas clínicas disponíveis para analisar a solicitação judicial são de nível 1 (revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados de moderada a alta qualidade ou com desfechos de moderada a alta certeza de evidência), conforme a classificação de 2011 da OCEBM-Oxford Centre for Evidence-Based Medicine⁸.

Vedolizumabe, em análise post-hoc⁹ combinando os resultados dos dois ensaios clínicos (GEMINI II e GEMINI III), dados relativos apenas aos pacientes em falha prévia a anti-TNF- α , os achados indicam que: na semana 10 de tratamento (estendendo a fase de indução de 6 para 10 semanas), vedolizumabe eram mais eficaz que placebo para obter remissão clínica (RR= 2,01 [1,29; 3,12] IC95%; modelo fixo; $i^2= 0\%$; vedolizumabe RA= 21,7%; placebo RA= 11,0%); na semana 10 de tratamento, vedolizumabe era mais eficaz que placebo para obter resposta clínica (RR= 1,80 [1,36; 2,40] IC95%; modelo fixo; $i^2= 0\%$; vedolizumabe RA= 39,7%; placebo RA= 22,5%); na semana 52 de tratamento (na fase de manutenção, já com um ano de tratamento, apenas GEMINI II), vedolizumabe eram mais eficaz que placebo para manter remissão clínica (RR= 2,16 [1,15; 4,06] IC95%; vedolizumabe RA= 27,7%; placebo RA= 12,8%).⁹

Uma revisão sistemática¹⁰ incluiu 5 ensaios clínicos sobre o tratamento da doença de Crohn com ustekinumabe na fase de indução e 2 ensaios clínicos da fase de manutenção (um ano). Os estudos comparavam ustekinumabe a placebo. Todos os ensaios clínicos foram considerados ter baixo risco de viés. Na meta-análise direta, em pacientes tratados previamente com anti-TNF- α , ustekinumabe foi mais eficaz que placebo, pois tinha: menor risco de falha para atingir remissão clínica (RR= 0,88 [0,83; 0,93] IC95%); menor risco de falha para atingir resposta clínica (RR= 0,76 [0,67; 0,86] IC95%); menor risco em falhar em manter a remissão clínica no regime de uma aplicação de injeção subcutânea a cada 8 semanas (RR= 0,80 [0,67; 0,96] IC95%). Na manutenção com aplicação de injeção subcutânea a cada 12 semanas,

SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

12

ustequinumabe não era mais eficaz que placebo pois tinha risco similar de falhar em manter a remissão clínica (RR= 0,83 [0,65; 1,07] IC95%). Ustequinumabe era tão seguro quanto placebo, pois tinha: risco similar para eventos adversos graves na fase de indução (RR= 0,90 [0,58; 1,39] IC95%), risco similar de abandono do tratamento devido a eventos adversos na fase de indução (RR= 0,20 [0,04; 1,14] IC95%) risco similar de abandono do tratamento devido a eventos adversos na fase de manutenção (RR= 0,20 [0,02; 1,94] IC95%).¹⁰

Os dados da revisão sistemática¹⁰ supracitada sobre vedolizumabe consideraram apenas o resultado de tratamento com indução de 6 semanas. A conclusão é que vedolizumabe, em indução em apenas 6 semanas, não era mais eficaz que placebo em pessoas tratadas previamente com anti-TNF- α , pois tinha: risco similar de falha para atingir remissão clínica (RR= 0,96 [0,91; 1,22] IC95%); risco similar de falha para atingir resposta clínica (RR= 0,89 [0,80; 1,00] IC95%); menor risco em falhar em manter a remissão clínica no regime de uma aplicação de injeção subcutânea a cada 2 semanas (RR= 0,70 [0,57; 0,86] IC95%). Vedolizumabe era tão seguro quanto placebo, pois tinha: risco similar para eventos adversos graves na fase de indução (RR= 0,99 [0,64; 1,55] IC95%), maior risco de abandono do tratamento devido a eventos adversos na fase de indução (RR= 0,35 [0,15; 0,83] IC95%) risco similar de abandono do tratamento devido a eventos adversos na fase de manutenção (RR= 0,49 [0,16; 1,51] IC95%).¹⁰

Conforme os dados supracitados^{9,10}, vedolizumabe é mais eficaz e tão seguro quanto placebo no tratamento de pacientes com DC previamente tratados com anti-TNF- α , entretanto apenas se a fase de indução durar 10 semanas e a manutenção iniciar na 14^a semana, com manutenção a de injeção subcutânea a cada 2 semanas. Igualmente, ustequinumabe é mais eficaz e tão seguro quanto placebo no tratamento de pacientes com DC previamente tratados com anti-TNF- α , todavia apenas se a injeção subcutânea na fase de manutenção for feita a cada 8 semanas.

O relatório da CONITEC sobre ustequinumabe¹¹ conclui que: ustequinumabe é superior ao placebo para obter resposta clínica (69,4% versus 42,5%; p= 0,001; alta certeza de evidência



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

13

no GRADE) e para obter remissão clínica (69,4% versus 42,5%; $p=0,001$; alta certeza de evidência no GRADE) na fase de indução; ustequinumabe tem risco similar ao placebo de provocar eventos adversos gerais (71% versus 79%; alta certeza de evidência no GRADE) e eventos adversos graves (na fase de indução: 6,9% vs. 8,3%; na fase de remissão clínica: 18,0% vs. 17,1; alta certeza de evidência no GRADE); ustequinumabe tem eficácia e segurança similar a adalimumabe e a certolizumabe pegol em meta-análises de rede (valores de *Odds Ratio* sem significância estatística para os desfechos de resposta clínica, de remissão clínica, de eventos adversos gerais e de eventos adversos graves, com certeza moderada de evidência nos quatro desfechos para todas as comparações com adalimumabe ou certolizumabe pegol).¹¹

O relatório da CONITEC sobre vedolizumabe¹² conclui que: vedolizumabe é similar ao placebo para obter remissão clínica em indução de 10 semanas (RR= 1,4 [0,7; 2,8] IC95%; alta certeza de evidência no GRADE; baseado em dados de apenas 1 ECR); vedolizumabe é superior ao placebo para obter remissão clínica em fase de manutenção de 52 semanas (RR= 1,41 [1,05; 1,9] IC95%; moderada certeza de evidência no GRADE; baseado em dados de apenas 1 ECR); vedolizumabe é superior ao placebo para obter resposta clínica em indução de 6 semanas (RR= 1,51 [1,12; 2,02] IC95%; alta certeza de evidência no GRADE; baseado em dados de 2 ECR) e em indução de 10 semanas (RR= 2,2 [1,3; 3,6] IC95%; moderada certeza de evidência no GRADE; baseado em dados de apenas 1 ECR); vedolizumabe é superior ao placebo para obter resposta clínica em fase de manutenção de 52 semanas (RR= 1,8 [1,25; 2,59] IC95%; moderada certeza de evidência no GRADE; baseado em dados de apenas 1 ECR); vedolizumabe é similar ao placebo para o risco de qualquer efeito adverso (RR= 0,94 [0,83; 1,06] IC95%; alta certeza de evidência no GRADE; baseado em dados de 2 ECR); vedolizumabe é similar ao placebo para o risco de efeitos adversos graves (RR= 1,08 [0,65; 1,8] IC95%; alta certeza de evidência no GRADE; baseado em dados de 2 ECR); vedolizumabe é similar ao placebo para o risco de evento adverso de infecção grave (RR= 1,14 [0,24; 5,29] IC95%; alta certeza de evidência no GRADE; baseado em dados de 2 ECR).¹²



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

14

Salienta-se que os dados do relatório da CONITEC sobre vedolizumabe¹² concluem que vedolizumabe não é superior ao placebo para obter remissão clínica em 10 semanas de indução, porém essa conclusão é baseada nos dados de apenas um dos ensaios clínicos. O estudo de combinação dos dados dos dois ECR⁹ mostra que vedolizumabe é superior ao placebo para obter remissão clínica e resposta clínica em 10 semanas de indução.

As evidências apresentadas indicam que para o tratamento de pacientes com DC previamente tratados com anti-TNF- α , ambos os medicamentos — vedolizumabe (com indução de 10 semanas) e ustekinumabe (com manutenção feita a cada 8 semanas) — são mais eficazes que placebo para obter remissão clínica e resposta clínica na fase de indução e manter a remissão na fase de manutenção. Todavia, não existem estudos de ensaios clínicos de comparação direta entre vedolizumabe e ustekinumabe. As revisões sistemáticas com meta-análises de rede^{10,13}, para comparação indireta entre os dois medicamentos (*head-to-head*), são conflitantes nas conclusões sobre eficácia comparativa:

Em Barberio et al.¹⁰, as meta-análises de rede (indiretas) indicam que ustekinumabe é mais eficaz que vedolizumabe, pois: tem menor risco de falhar em atingir remissão clínica na fase de indução (RR= 0,91 [0,85; 0,99] IC95%), mesmo risco de falha em atingir resposta clínica na fase de indução (RR= 0,85 [0,72; 1,00] IC95%) e mesmo risco de falha em manter a remissão clínica (ustekinumabe 90 mg a cada 8 semanas versus vedolizumabe 300 mg a cada 8 semanas: RR= 0,99 [0,79; 1,26] IC95%; vedolizumabe 300 mg a cada 8 semanas versus ustekinumabe 90 mg a cada 12 semanas: RR= 0,97 [0,72; 1,29] IC95%); e ustekinumabe é tão seguro quando vedolizumabe, pois tem risco similar de eventos adversos graves na fase de indução (RR= 0,91 [0,49; 1,69] IC95%) e risco similar de abandono do tratamento devido a eventos adversos na fase de indução (RR= 0,57 [0,08; 3,93] IC95%) e na fase de manutenção (ustekinumabe 90 mg a cada 8 semanas versus vedolizumabe 300 mg a cada 8 semanas: RR= 0,29 [0,03; 3,31] IC95%).

Em Bonovas et al.¹³, as meta-análises sugerem que vedolizumabe é similar a ustequinumabe em eficácia e segurança na fase de indução, porque: tem mesmo risco de atingir remissão clínica (RR= 0,55 [0,23; 1,29] IC95%), similar risco de atingir resposta clínica (RR= 0,85 [0,53; 1,36] IC95%), mesmo risco de eventos adversos (RR= 1,05 [0,96; 1,16] IC95%) e de eventos adversos graves (RR= 1,32 [0,82; 2,11] IC95%).

As duas revisões sistemáticas^{10,13} diferem na conclusão sobre diferença de eficácia entre ustequinumabe e vedolizumabe para atingir remissão clínica na fase de indução, mas concordam nas outras conclusões. Ressalta-se que os dados utilizados em Barberio et al.¹⁰ para analisar a eficácia de Vedolizumabe consideraram uma indução de apenas 6 semanas, em vez de indução de 10 semanas. Provavelmente se dados da indução de 10 semanas tivessem sido usados, não haveria diferença entre vedolizumabe e ustequinumabe. Se for feita uma meta-análise de rede (indireta) para esse desfecho (chance de atingir remissão clínica na fase de indução) considerando os dados de indução de 10 semanas com vedolizumabe⁹ e os dados de ustequinumabe¹⁴, os achados indicam que não há diferença de eficácia entre vedolizumabe (indução de 10 semanas) e ustequinumabe (OR= 1,15 [0,51; 2,59] IC95%; RR= 1,15 [0,59; 2,23] IC95%) quanto ao risco de atingir remissão clínica (ver figura 1).

Diante das evidências apresentadas, com nível de evidência 1 na classificação da OCEBM⁸, se conclui que vedolizumabe (indução de 10 semanas e manutenção a partir da 14ª semana) e ustequinumabe (manutenção com doses a cada 8 semanas) têm eficácia similar entre si para atingir remissão clínica na fase de indução, atingir resposta clínica na fase de indução e manter remissão clínica na fase de manutenção, ainda são similares nos aspectos de segurança, quanto ao risco de eventos adversos, eventos adversos graves e taxa de abandono do tratamento devido a eventos adversos. Ou seja, vedolizumabe e ustequinumabe têm o mesmo perfil de eficácia e segurança no tratamento de pacientes com doença de Crohn refratários ao tratamento com um biológico. Salienta-se, ainda, que as evidências de meta-análises de rede^{9,10,13,14} apresentadas também não encontraram diferenças de eficácia e segurança, em todos os desfechos

apresentados, entre adalimumabe e os dois medicamentos em questão.

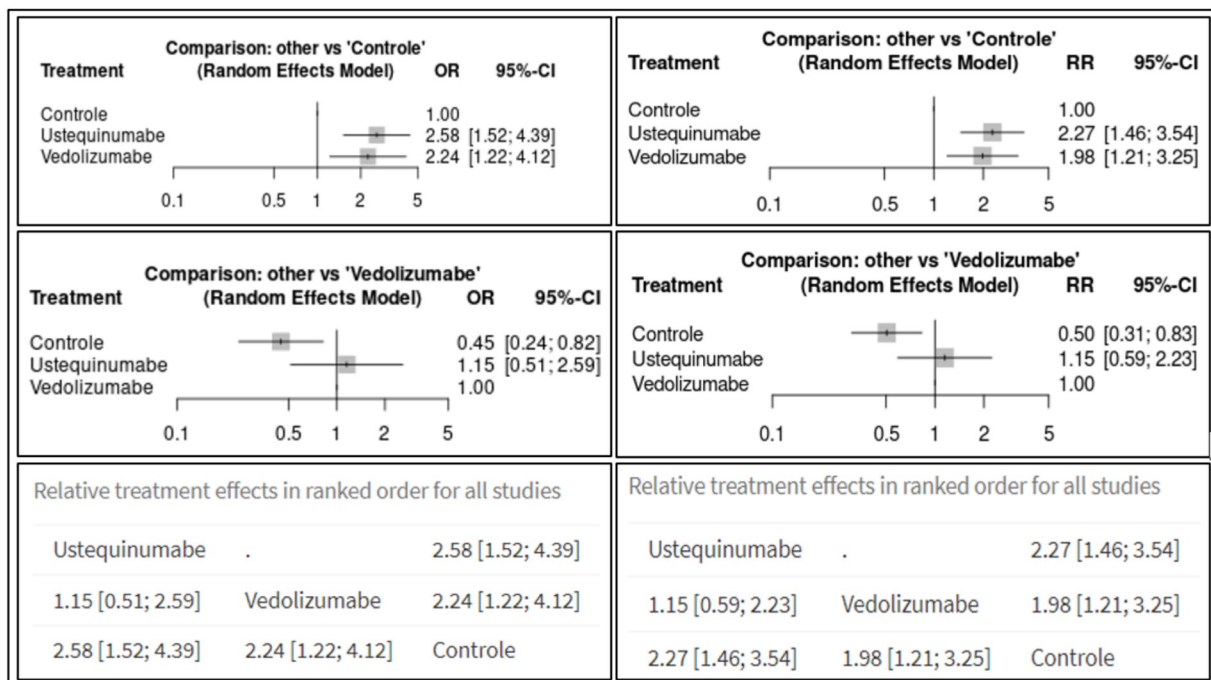


Figura 1 – Meta-análise de rede comparando ustekinumabe e vedolizumabe.

Os dados de efetividade de mundo real de um estudo coorte retrospectivo¹⁴ com pareamento por PSM (*propensity score matching*), tendo como desfecho de segurança o risco de infecções graves e como desfechos de eficácia o risco de hospitalização e o risco de cirurgia intestinal devido à doença de Crohn.

Quando se compara ustekinumabe à classe de biológicos anti-TNF- α , ustekinumabe tem menor risco de infecção grave (risco de 1-ano; ustekinumabe RA= 2,5% versus anti-TNF- α RA= 6,9%; HR= 0,36 [0,20; 0,64] IC95%), mas similar risco de hospitalização (risco de 1-ano; ustekinumabe RA= 27,6% versus anti-TNF- α RA= 26,9%; HR= 0,99 [0,89; 1,21] IC95%) e

análogo risco de cirurgia intestinal (risco de 1-ano; ustequinumabe RA= 5,6% versus anti-TNF- α RA= 5,1%; HR= 1,08 [0,69; 1,70] IC95%).¹⁴

Quando se compara vedolizumabe à classe de biológicos anti-TNF- α , após ajuste dos modelos de regressão de Cox por covariáveis (pacientes tratados com vedolizumabe tinham sido expostos a córtico-esteroides no período inicial), vedolizumabe tinha equivalente risco de infecção grave (risco de 1-ano; vedolizumabe RA= 3,2% versus anti-TNF- α RA= 5,0%; HR= 1,53 [0,84; 2,78] IC95%), semelhante risco de hospitalização (risco de 1-ano; vedolizumabe RA= 33,0% versus anti-TNF- α RA= 25,3%; HR= 1,32 [0,98; 1,77] IC95%) e similar risco de cirurgia intestinal (risco de 1-ano; p<0,78; HR= 0,63 [0,27; 1,47] IC95%).¹⁴

Quando se compara ustequinumabe a vedolizumabe, ustequinumabe tem menor risco de infecção grave que vedolizumabe (risco de 1-ano; ustequinumabe RA= 1,8% versus anti-TNF- α RA= 8,6%; HR= 0,20 [0,07; 0,60] IC95%), mas similar risco de hospitalização (risco de 1-ano; ustequinumabe RA= 26,2% versus anti-TNF- α RA= 33,0%; HR= 0,76 [0,54; 1,07] IC95%) e risco parecido de cirurgia intestinal (risco de 1-ano; ustequinumabe RA= 4,5% versus anti-TNF- α RA= 3,2%; HR= 1,42 [0,54; 3,72] IC95%).¹⁴

Considerando os resultados de efetividade de mundo real¹⁴, parece que a única vantagem de ustequinumabe sobre vedolizumabe e sobre os biológicos anti-TNF- α é apresentar um menor risco de infecções graves como evento adverso (infecções que exigem hospitalização, com diagnóstico de infecções do trato respiratório, pele, tecidos moles, trato geniturinário, gastrointestinal, sistema nervoso central ou septicemia/ sepsis).

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

O medicamento ustequinumabe foi avaliado pela CONITEC para incorporação ao SUS, portanto há relatório sobre o mesmo¹¹. No relatório, inicialmente a CONITEC deliberou por não incorporar ustequinumabe ao SUS. No entanto, em reunião posterior realizada em 6 de



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

18

dezembro de 2023¹⁵, a CONITEC foi favorável à incorporação de uestequinumabe o SUS para tratamento de doença de Crohn. A efetiva disponibilização do medicamento no SUS deve acontecer em 2025, já que, rotineiramente, há atraso de 12 meses, no mínimo^{16,17}. O PCDT de doença de Crohn será atualizado, o que também deve levar mais de um ano até efetiva aprovação no plenário da CONITEC.

CONCLUSÃO

Tecnologia:

Ustequinumabe.

Conclusão Justificada:

Favorável.

Conclusão:

Considerando que o medicamento uestequinumabe foi recentemente incorporado pela CONITEC à RENAME para tratamento de doença de Crohn.

Considerando que as evidências científicas disponíveis e as informações médicas apresentadas sugerem que uestequinumabe, vedolizumabe, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol têm perfil de eficácia e segurança similar entre si, com provável vantagem de uestequinumabe sobre os outros agentes biológicos, pois parece ter um menor risco de evento adverso de infecção grave (infecção que exige hospitalização, com diagnóstico de infecção do trato respiratório, pele, tecidos moles, trato geniturinário, gastrointestinal, sistema nervoso central ou septicemia/ sepsis).



SES
Secretaria de
Estado da
Saúde



SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

19

Considerando que o SUS ainda não disponibilizou efetivamente o medicamento uestequinumabe para os usuários.

Este Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde é favorável ao pedido de uestequinumabe.

Há evidências científicas?

Sim.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?

Não.

Justificativa:

Não há risco potencial para a vida. Não se enquadra em emergência ou urgência médica.

REFERÊNCIAS

1. Janssen-Cilag. Stelara® (ustequinumabe): bula para o profissional [Internet]. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda; 2023. p. 1–142. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363394>.
2. CMED Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2023 [cited 2023 Jul 12]. p. 1. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>.
3. Dynamed [Internet]. Crohn disease in adults [Internet]. EBSCO Information Services; 2023 [cited 2023 Feb 7]. p. 1–133. Available from: <https://www.dynamed.com/condition/crohn-disease-in-adults>.

SUPERINTENDÊNCIA DA ESCOLA DE SAÚDE DE GOIÁS
GERÊNCIA DE PESQUISA E INOVAÇÃO
Coordenação de Avaliação de Tecnologias em Saúde

20

4. Koh S-J, Hong SN, Park S-K, Ye BD, Kim KO, Shin JE, et al. Korean clinical practice guidelines on biologics for moderate to severe Crohn's disease. *Intest Res* [Internet]. 2023 Oct;21(1):43–60. Available from: <https://doi.org/10.5217/ir.2022.00029>.
5. Panaccione R, Steinhart AH, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, Targownik L, et al. Canadian association of gastroenterology clinical practice guideline for the management of Luminal Crohn's Disease. *Clin gastroenterol hepatol* [Internet]. 2019;17(9):1680–713. Available from: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542-3565\(19\)30253-8](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1542-3565(19)30253-8).
6. Ministério da Saúde (BR). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Crohn [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2017. 1–67 p. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2017/doenca-de-crohn-pcdt.pdf/view>.
7. Takeda Pharma Limitada. Entyvio® (vedolizumabe): bula para o profissional [Internet]. Jaguariúna: Takeda Pharma Limitada; Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=ENTYVIO>.
8. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence [Internet]. Oxford: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. p. 1. Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence>
9. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis* [Internet]. 2017 Jan 1;23(1):97–106. Available from: <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000979>.
10. Barberio B, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in induction and maintenance of remission in luminal Crohn's disease: systematic review and network meta-analysis. *Gut* [Internet]. 2023 Feb;72(2):264–74. Available from: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2022-328052>.
11. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (BR). Ustequinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave [Internet]. Brasília; 2023. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/relatorio-de-recomendacao-ustequinumabe-para-o-tratamento-de-pacientes-com-doenca-de-crohn-ativa-moderada-a-grave>.
12. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (BR). Vedolizumabe no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada-grave [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde (BR); 2022. Available from: