

**Relatório Preliminar da COSAÚDE – Ustequinumabe para tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs (UAT 103)**

No dia 19 de setembro de 2023, na 20ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *Ustequinumabe para tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs*

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em [www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans) e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente JANSSEN-CILAG FARMACEUTICA LTDA seguida da apresentação de considerações por representantes da ABRAMGE e do Relatório de Análise Crítica pela ANS.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

**Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:**

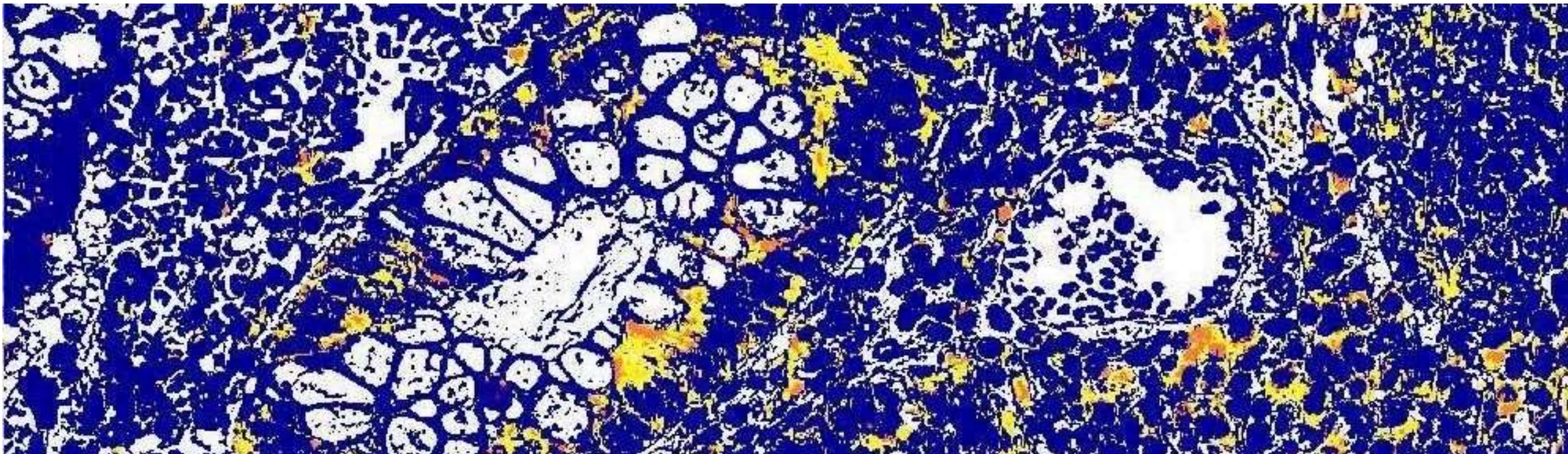
Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- ABRAMGE manifestou que o Ustequinumabe apresentou evidências científicas classificadas como baixas ou criticamente baixas; não demonstrou efetividade e nem perfil de segurança superior a tecnologia já disponível no Rol, com impacto orçamentário superior. Portanto somos desfavoráveis a incorporação;
- UNIDAS, FenaSaúde, Unimed do Brasil e SINOG acompanharam a manifestação da ABRAMGE;
- CNS, AMB, Fundação Procon SP, CFO, COFEN e Federação Brasileira de Hospitais - FBH manifestaram parecer favorável à incorporação de Ustequinumabe para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave, conforme DUT.

**ANEXOS:**

**Apresentações**

## Lista de presença



# Reunião técnica Rol ANS 2023

Ustequinumabe para colite ulcerativa ativa moderada a grave

## **Fabio Azevedo**

Gerente médico – Imunologia/Gastroenterologia

## **Pamela Azevedo**

Gerente de Economia da Saúde – Imunologia e Neurociência

Ulcerative colitis at 40x magnification



Alteração da **população-alvo**



Fundamentada em **evidências científicas adicionais**



Alinhada com as **recomendações** de outras agências de ATS e diretrizes médicas

Aspectos clínicos da Retocolite Ulcerativa

Revisão Sistemática

Análise de custo-efetividade

Impacto orçamentário

Proposta de DUT

## Aspectos clínicos da Retocolite Ulcerativa

Revisão Sistemática

Análise de custo-efetividade

Impacto orçamentário

Proposta de DUT

# A retocolite ulcerativa é uma doença imunomediada, sistêmica, crônica e progressiva



## Sintomas

### **Diarreia mucossanguinolenta**

Dor abdominal  
Fadiga  
Anemia  
Febre  
Urgência evacuatória  
Manifestações extraintestinais



**Mucosa normal**



**Mucosa inflamada**

## Diagnóstico

História clínica

Exames laboratoriais

Colonoscopia

Histologia

# A RCU é uma doença crônica com evolução variável, podendo evoluir para **formas graves e complicações**

## Epidemiologia



- Prevalência: **56,5 casos a cada 100.000** habitantes
- **15- 40 anos** de idade



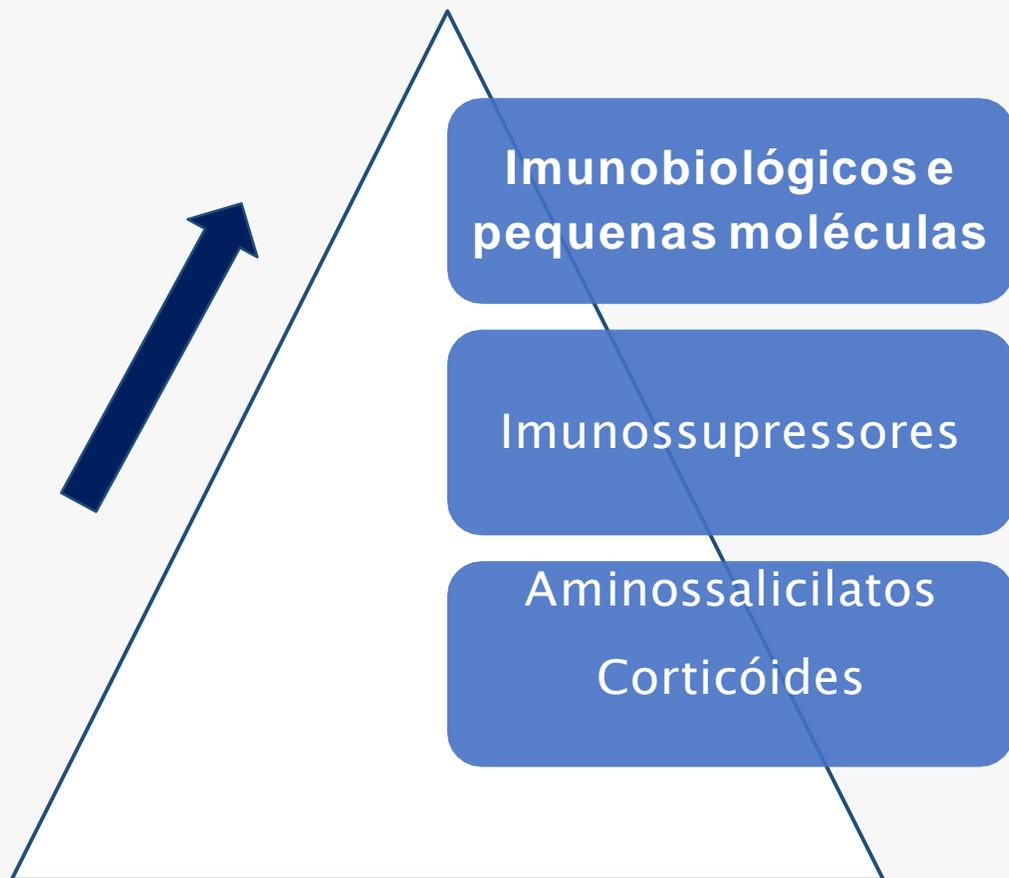
- **41%** dos pacientes brasileiros **demoram mais de 12 meses para o diagnóstico**

## Complicações

Colite aguda grave  
Colite fulminante  
Megacólon tóxico



**Aumento do risco de câncer colorretal em pacientes com RCU (HR 2-9)**



Terapias aprovadas para RCU	Mecanismo de ação
<b>Infliximabe</b>	<b>Anti-TNF</b>
Adalimumabe	
<b>Golimumabe</b>	<b>Anti-Integrina</b>
<b>Vedolizumabe</b>	
Ustequinumabe	Anti-Interleucina 12/23
Tofacitinibe	Inibidor de JAK

Em negrito: presentes do rol da ANS

**1/3** dos pacientes **não irão apresentar resposta às doses de indução com drogas Anti-TNF** (não respondedores primários)

**50%** dos pacientes que inicialmente apresentam resposta aos anti-TNF, **perdem esse benefício** em poucos anos

**35%** dos pacientes em uso de vedolizumabe apresentaram **perda de resposta** nos anos iniciais de tratamento

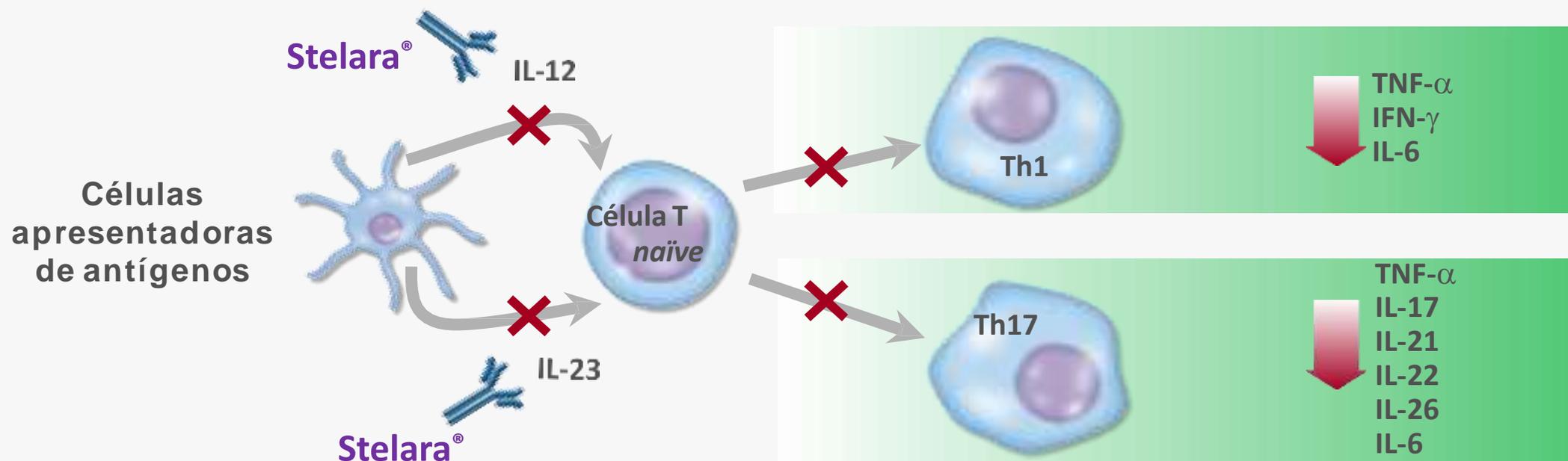
Anticorpos anti-droga neutralizantes

Níveis teciduais de droga inadequados

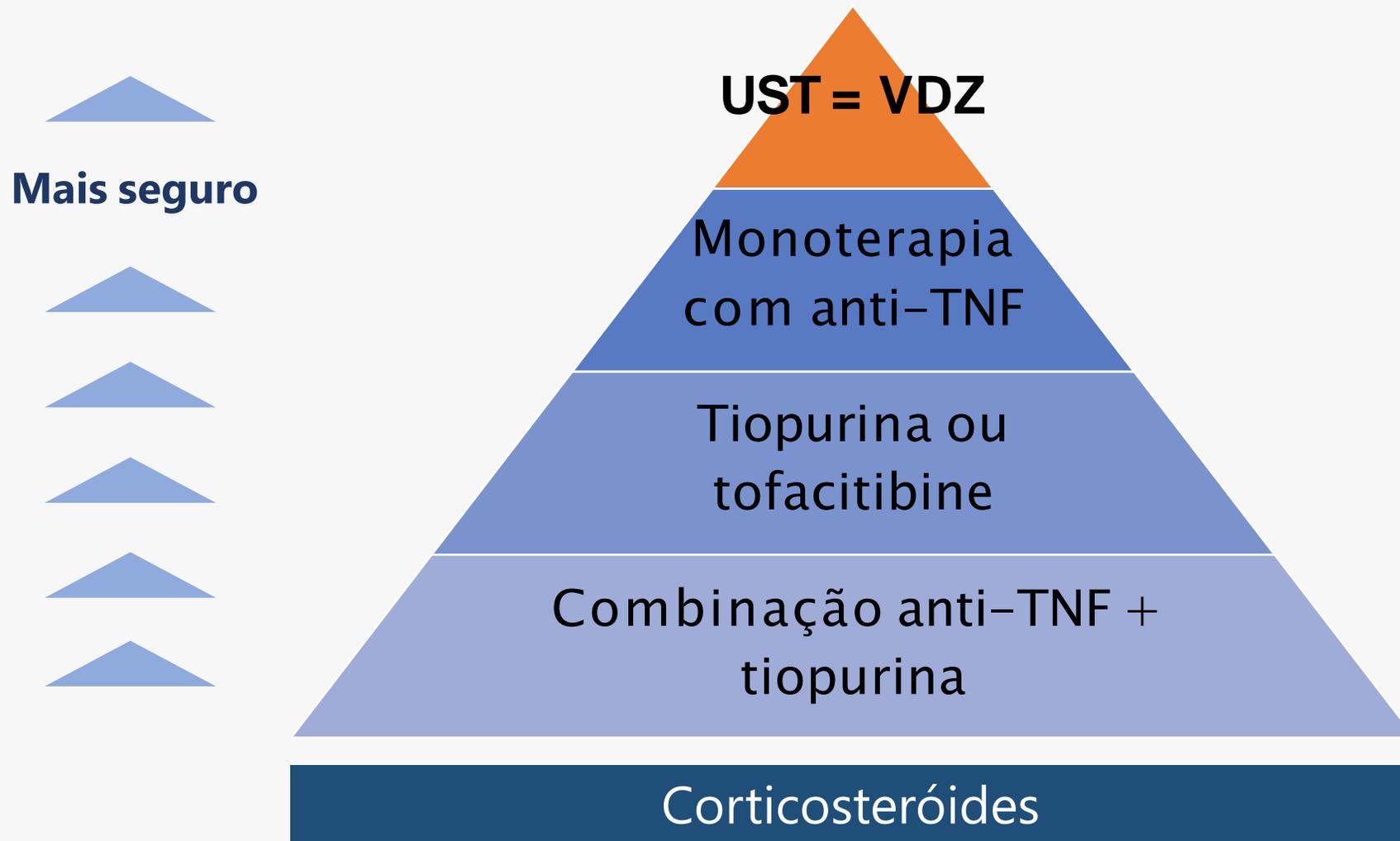
Níveis séricos inadequados

Outros mecanismos inflamatórios envolvidos na doença

# Mecanismo de ação de ustequinumabe

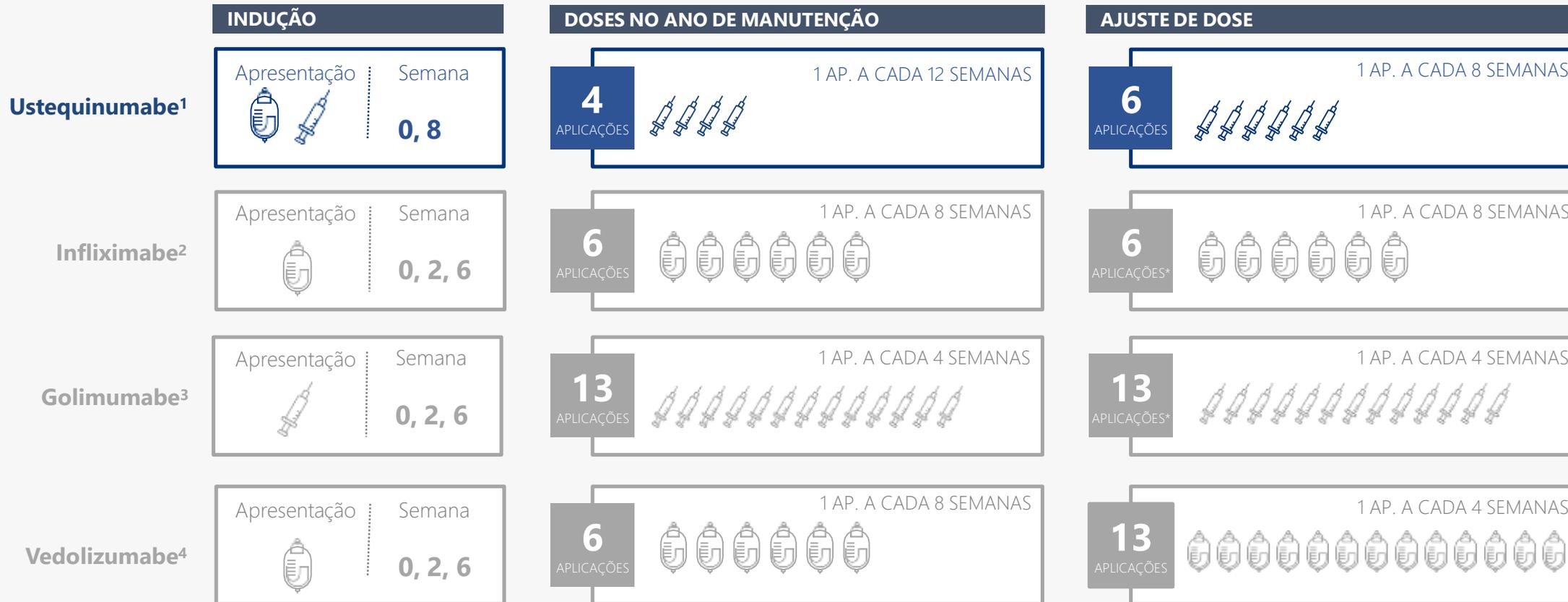


Ustequinumabe é considerado uma das medicações mais seguras no tratamento da RCU, de acordo com a **pirâmide de segurança**



# Ustequinumabe é a terapia com melhor comodidade posológica, com menos aplicações durante o ano e de forma subcutânea na manutenção.

## SIMULAÇÃO DE POSOLOGIA PARA UM PACIENTE COM RETOCOLITE ULCERATIVA DE ~70KG



\*ajuste da dosagem em miligramas do medicamento

Aspectos clínicos da Retocolite Ulcerativa

**Revisão Sistemática**

Análise de custo-efetividade

Impacto orçamentário

Proposta de DUT



**Pergunta:** Stelara® (ustequinumabe) é eficaz e seguro em comparação com vedolizumabe ou placebo para o tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave **após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs?**

<b>P</b> • <b>População</b>	Pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNF alfa
<b>I</b> • <b>Intervenção</b>	Stelara® (ustequinumabe)
<b>C</b> • <b>Comparador</b>	Vedolizumabe ou placebo
<b>O</b> • <b>Desfecho</b>	Eficácia, segurança e qualidade de vida (QVRS)
<b>T</b> • <b>Tipo de Estudo</b>	Revisão sistemática de literatura com meta-análise e ensaios clínicos randomizados de fase III

Foram incluídos sete estudos na revisão sistemática, sendo **dois novos em relação a submissão anterior**

INCLUSÃO  
DE 7  
ESTUDOS

4 revisões sistemáticas com meta-análise em rede

1 ensaio clínico randomizado

2 estudos de extensão

# Todas as revisões sistemáticas incluídas demonstraram a superioridade de ustequinumabe comparado com vedolizumabe

Autor, ano	Tipo de estudo	Estudos primários	População	Resultados do desfechos avaliados	Classificação da qualidade metodológica (AMSTAR 2)
<b>Lasa et al., 2021 (1)</b>	RSL com meta-análise frequentista em rede	<u>UST</u> : UNIFI <u>VDZ</u> : GEMINI I, Motoya et al., VISIBLE-1	Pacientes adultos com RCU moderada a grave (Mayo score 6 – 12, com sub-score endoscópico 2 a 3)	Superioridade de UST > VDZ em remissão clínica e cicatrização de mucosa	<b>Alta</b>
<b>Welty et al., 2020 (2)</b>	RSL com meta-análise Bayesiana em rede	<u>UST</u> : UNIFI <u>VDZ</u> : GEMINI I, Motoya et al.	Pacientes com RCU ativa, que apresentaram falha na terapia convencional ou falha a biológicos	Superioridade de UST > VDZ em remissão clínica e cicatrização de mucosa	<b>Moderada</b>
<b>Singh et al., 2020 (3)</b>	RSL com meta-análise frequentista em rede	<u>UST</u> : UNIFI <u>VDZ</u> : GEMINI I, Motoya et al.	Pacientes adultos (> 18 anos) com RCU moderada a grave (escore de Mayo de 6 a 12 com sub-escore endoscópico de 2 ou 3)	Superioridade de UST > VDZ em remissão clínica e cicatrização de mucosa	<b>Moderada</b>
<b>Jairath et al., 2021 (4)</b>	RSL com meta-análise Bayesiana em rede	<u>UST</u> : UNIFI <u>VDZ</u> : GEMINI I, Motoya et al., VISIBLE-1	Pacientes com RCU moderada a grave (definido com o escore de Mayo de 6 a 12 e sub-score endoscópico $\geq 2$ )	Superioridade de UST > VDZ em cicatrização de mucosa e menor índice de infecções com UST	<b>Moderada</b>

(1)Lasa JS, Olivera PA, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* fevereiro de 2022;7(2):161-70; (2) Welty M, Mesana L, Padhiar A, Naessens D, Diels J, van Sanden S, et al. Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2 de abril de 2020;36(4):595-606. (3) Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* setembro de 2020;18(10):2179-2191.e6. (4) Jairath V, Chan K, Lasch K, Keeping S, Agboton C, Blake A, et al. Integrating efficacy and safety of vedolizumab compared with other advanced therapies to assess net clinical benefit of ulcerative colitis treatments: a network meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 3 de junho de 2021;15(6):711-22.  
RCU: retocolite ulcerativa; RSL: revisão sistemática da literatura; UST: ustequinumabe; VDZ: vedolizumabe;

# Ustekinumabe é recomendado como opção terapêutica para retocolite ulcerativa em diretrizes nacionais e internacionais

## American Gastroenterology Association – AGA

**1. In adult outpatients with moderate to severe ulcerative colitis, the AGA recommends using infliximab, adalimumab, golimumab, vedolizumab, tofacitinib, or ustekinumab over no treatment. (Strong recommendation, moderate quality evidence)**

## European Crohn and Colitis Organization – ECCO

### Recommendation 15

We recommend treatment with ustekinumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC with inadequate response or intolerance to conventional therapy. [strong recommendation, moderate quality of evidence]

## Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite – GEDIIB

### Recommendations

1. It is recommended treatment with ustekinumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC<sup>(86)</sup>. **Agreement: 94.3%.**

### Expert opinion

2. We recommend treatment with ustekinumab for the induction of remission in patients with moderately-to-severely active UC who have inadequate response or intolerance to conventional therapy. **Agreement: 94.3%.**

**For patients with prior exposure to TNF antagonists, ustekinumab and tofacitinib may be better options as second-line therapy<sup>(91)</sup>. **Agreement: 93.5%.****

# As evidências clínicas suportam o diferencial de ustequinumabe para inclusão em Rol



**Eficácia** estabelecida na população falhada a Anti-TNF



Excelente perfil de **segurança**



Ação sistêmica (cobertura de **manifestações extraintestinais**)



Melhor **comodidade posológica**

Aspectos clínicos da Retocolite Ulcerativa

Revisão Sistemática

**Análise de custo-efetividade**

Impacto orçamentário

Proposta de DUT

# Um modelo de **custo-efetividade** foi adotado para simular os períodos de indução e manutenção do tratamento de pacientes com RCU

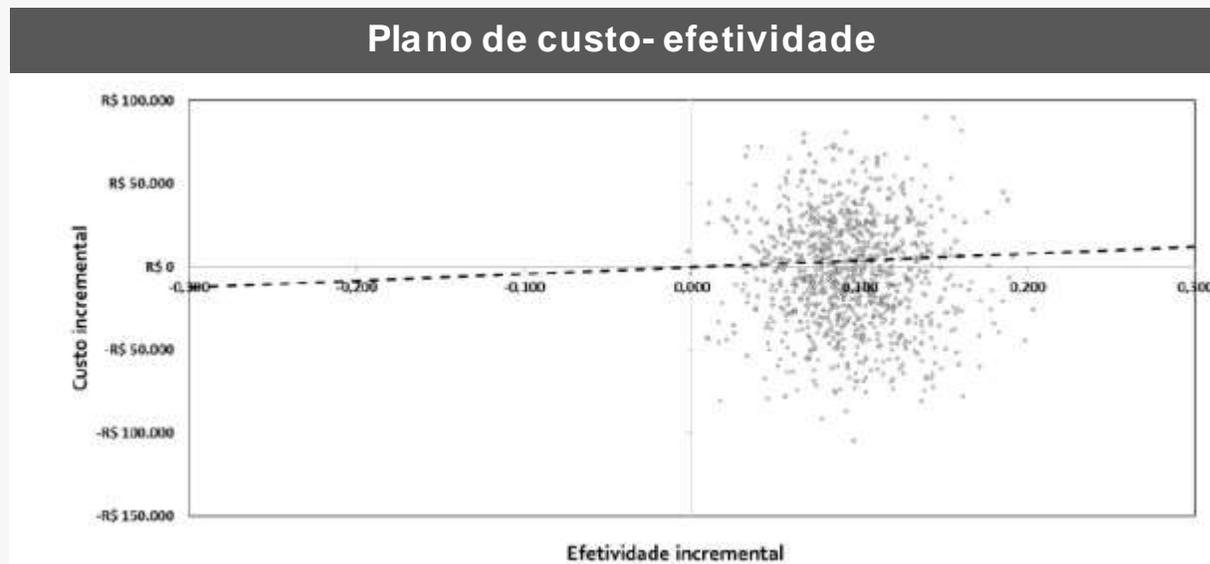
Características do Modelo	
População	Pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs
Intervenção	Ustequinumabe
Comparador	Vedolizumabe
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar
Horizonte temporal	Indução: 8 semanas Manutenção: 50 anos
Metodologia do modelo	Indução: Árvore de Decisão Manutenção: Modelo de Markov
Ciclo	8 semanas
Taxa de desconto anual	5% aplicado a custos e desfechos
Custos	Custos médicos diretos <ul style="list-style-type: none"><li>• Aquisição e administração</li><li>• Manejo clínico por estado de saúde</li></ul>
Desfecho de saúde	Anos de vida ajustados pela qualidade de vida (AVAQ)

No cenário em que considerado o preço **CMED PF 18%** para todos os medicamentos conforme recomendação da ANS ustequinumabe é **dominante** frente vedolizumabe

### Resultado da análise de custo-efetividade

Parâmetro	Ustequinumabe	Vedolizumabe	Incremental
<b>Custo Total</b>	R\$ 2.827.573,55	R\$ 2.883.807,60	-R\$ 3.701,78
<b>AVAQs</b>	11,21	11,12	0,09
<b>RCEI (R\$/AVAQs)</b>			<b>Dominante</b>

### Plano de custo-efetividade

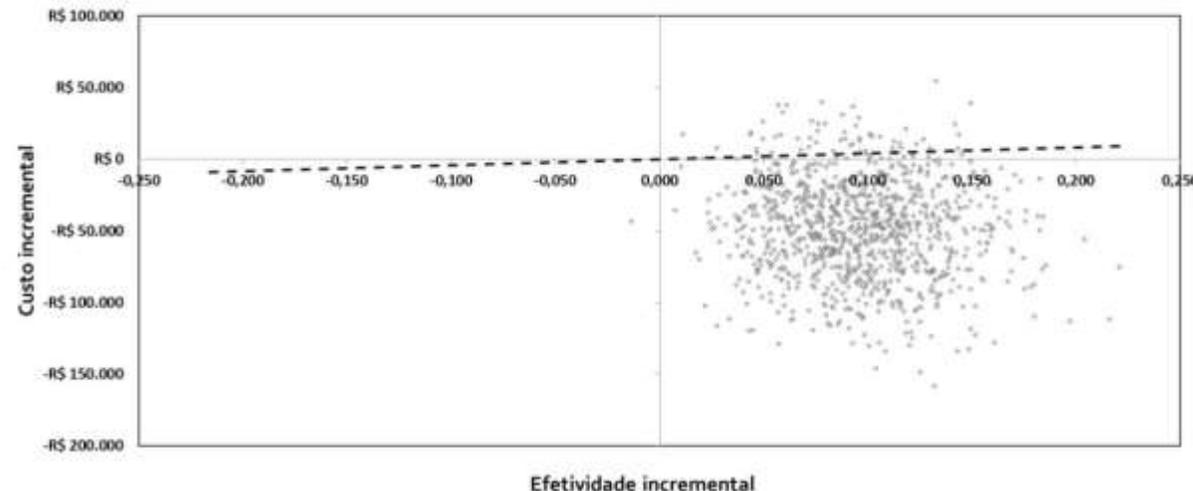


No cenário em que o preço de ustequinumabe 130 mg considerado é o **praticado desde o seu lançamento** a análise de custo-efetividade demonstra que ustequinumabe é **dominante** frente a vedolizumabe

### Resultado da análise de custo-efetividade

Parâmetro	Ustequinumabe	Vedolizumabe	Incremental
<b>Custo Total</b>	R\$ 2.785.117,88	R\$ 2.883.807,60	-R\$ 46.157,45
<b>AVAQs</b>	11,21	11,12	0,09
<b>RCEI (R\$/AVAQs)</b>			<b>Dominante</b>

### Plano de custo-efetividade



Aspectos clínicos da Retocolite Ulcerativa

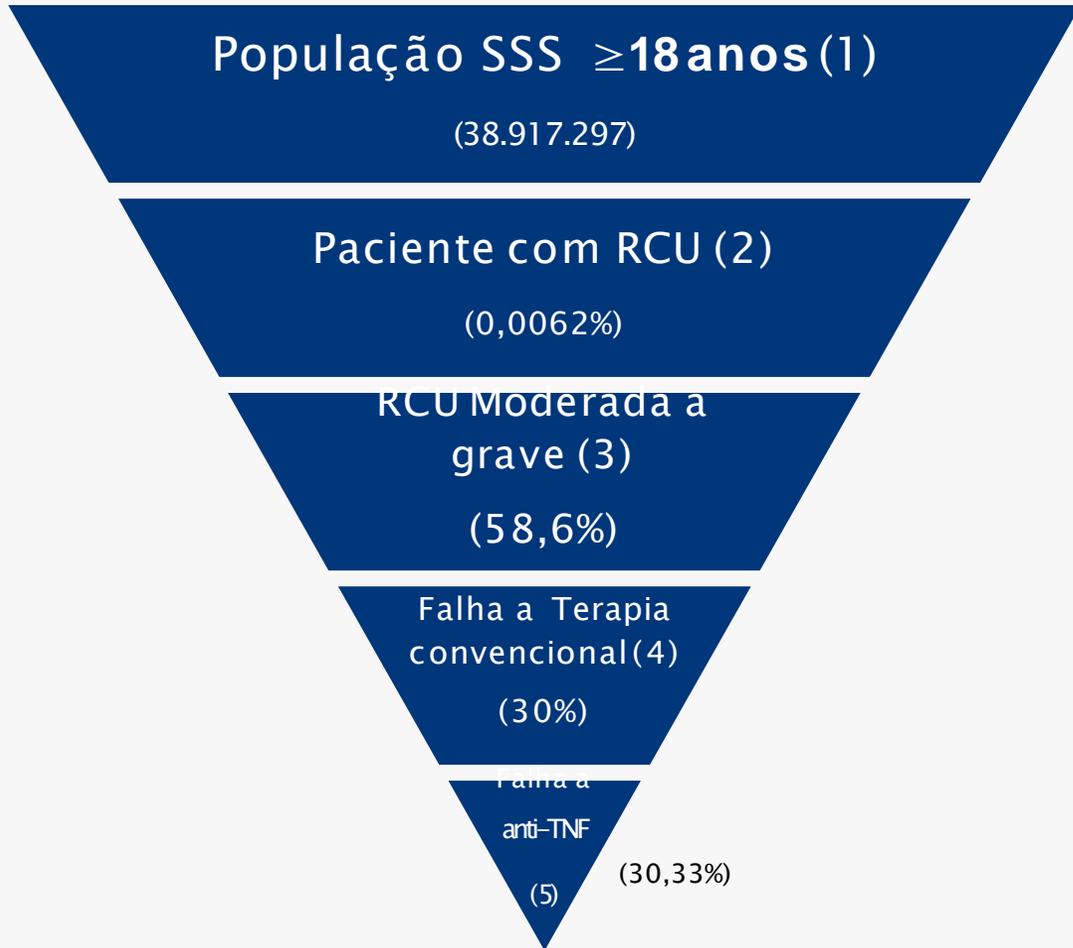
Revisão Sistemática

Análise de custo-efetividade

**Impacto orçamentário**

Proposta de DUT

# Estima-se 142 pacientes falhados ao anti-TNF a partir dos dados epidemiológicos, chegando a 723 pacientes ao final do 5º ano



Fluxo de Pacientes					
Ano de tratamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ano 1	142	143	145	146	147
Ano 2	-	142	143	145	146
Ano 3	-	-	142	143	145
Ano 4	-	-	-	142	143
Ano 5	-	-	-	-	142
<b>Total</b>	<b>142</b>	<b>285</b>	<b>430</b>	<b>576</b>	<b>723</b>

(1) ANS. Dados Gerais do Setor [internet]. 2023; (2) Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes M da P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. BMC Gastroenterol. 2018;18(1):87; Galhardi Gasparini R, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. Clin Exp Gastroenterol. 2018 Oct; Volume 11:423-9.; (3) Souza MM de, Belasco AGS, Aguilar-Nascimento JE de. Perfil epidemiológico dos pacientes portadores de doença inflamatória intestinal do estado de Mato Grosso. Rev Bras Coloproctol. 2008;28(3):324-8.; (4) Park SC, Jeon YT. Current and Emerging Biologics for Ulcerative Colitis. Gut Liver [Internet]. 2015 Jan 15;9(1):18-27.; (5) Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: The efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41(7):613-23. RCU: Retocolite Ulcerativa; SSS: sistema de saúde suplementar; TNF: fator de necrose tumoral;

Cenário Gradual					
Tratamento	2024	2025	2026	2027	2028
Ustequinumabe	30%	35%	40%	45%	50%
Vedolizumabe	70%	65%	60%	55%	50%

# No cenário de preço praticado **ustequinumabe** gera economia ao sistema na análise de impacto orçamentário acumulado em 5 anos

<b>Cenário CMED PF 18% - aplicável a todos os medicamentos</b>						
Ano	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Cenário atual	R\$ 32.161.561	R\$ 59.304.378	R\$ 86.863.237	R\$ 114.574.709	R\$ 142.475.733	<b>R\$ 435.379.618</b>
Cenário proposto	R\$ 34.764.422	R\$ 61.560.781	R\$ 88.663.537	R\$ 115.754.026	R\$ 142.895.278	<b>R\$ 443.638.044</b>
Total incremental	R\$ 2.602.861	R\$ 2.256.403	R\$ 1.800.300	R\$ 1.179.317	R\$ 419.545	<b>R\$ 8.258.426</b>

<b>Cenário preço praticado (equivalência de preço 130 mg = 90mg)</b>						
Ano	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Cenário atual	R\$ 32.161.561	R\$ 59.304.378	R\$ 86.863.237	R\$ 114.574.709	R\$ 142.475.733	<b>R\$ 435.379.618</b>
Cenário proposto	R\$ 32.955.810	R\$ 59.435.875	R\$ 86.201.108	R\$ 112.964.689	R\$ 139.774.786	<b>R\$ 431.332.268</b>
Total incremental	R\$ 794.249	R\$ 131.497	- R\$ 662.129	- R\$ 1.610.020	- R\$ 2.700.947	<b>- R\$ 4.047.350</b>

Aspectos clínicos da Retocolite Ulcerativa

Revisão Sistemática

Análise de custo-efetividade

Impacto orçamentário

**Proposta de DUT**

Cobertura obrigatória para tratamento da Colite/Retocolite Ulcerativa Moderada a Grave (escore completo de Mayo  $\geq 6$  ou escore endoscópico de Mayo  $\geq 2$ ) dos medicamentos Golimumabe, Infliximabe ou Vedolizumabe como terapia de indução e manutenção, após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia sistêmica convencional e **Ustequinumabe como terapia de indução e manutenção após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia anti-TNF.**

## Mensagens finais



A RCU é uma doença crônica que frequentemente **demandam múltiplas abordagens terapêuticas**. A ampliação do arsenal terapêutico é essencial para **evitar a progressão da doença e suas complicações**



O Ustequinumabe oferece um mecanismo de ação adicional com uma **posologia mais conveniente** para pacientes que não responderam ao tratamento com anti-TNF, sustentado por **por evidências científicas sólidas**



Proporciona **economia para o sistema de saúde suplementar**, conforme evidência econômica



Nesta população, a recomendação **está alinhada com as diretrizes nacionais e internacionais** e com as **agências de ATS: NICE e CADTH**

# APRESENTAÇÃO COSAÚDE ANS

## NOVA TECNOLOGIA

**USTEQUINUMABE** PARA O  
TRATAMENTO DA  
COLITE/RETOCOLITE  
ULCERATIVA MODERADA  
A GRAVE

**Elaborada por Eduardo Blay**  
**Diretor-Sócio**

**Para: ABRAMGE**

20/09/2023

Versão 1.1



# USTEQUINUMABE PARA O TRATAMENTO DA COLITE/RETOCOLITE ULCERATIVA MODERADA A GRAVE

**Proponente:** JANSSEN-CILAG  
FARMACÊUTICA LTDA

**Nome Comercial:** Stelara®

**Protocolo:** 2023.2.000131

## Contexto terapêutico

O tratamento medicamentoso convencional de **primeira linha** é composto por:

- ✓ **Aminossalicilatos orais ou tópicos:** sulfassalazina e ácido 5 aminossalicílico (5-ASA ou mesalazina)
- ✓ **Imunomoduladores:** tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP)), metotrexato e ciclosporina
- ✓ **Corticosteróides:** prednisona, metilprednisolona e hidrocortisona

remissão em 50 a 70%  
dos pacientes

## Contexto terapêutico

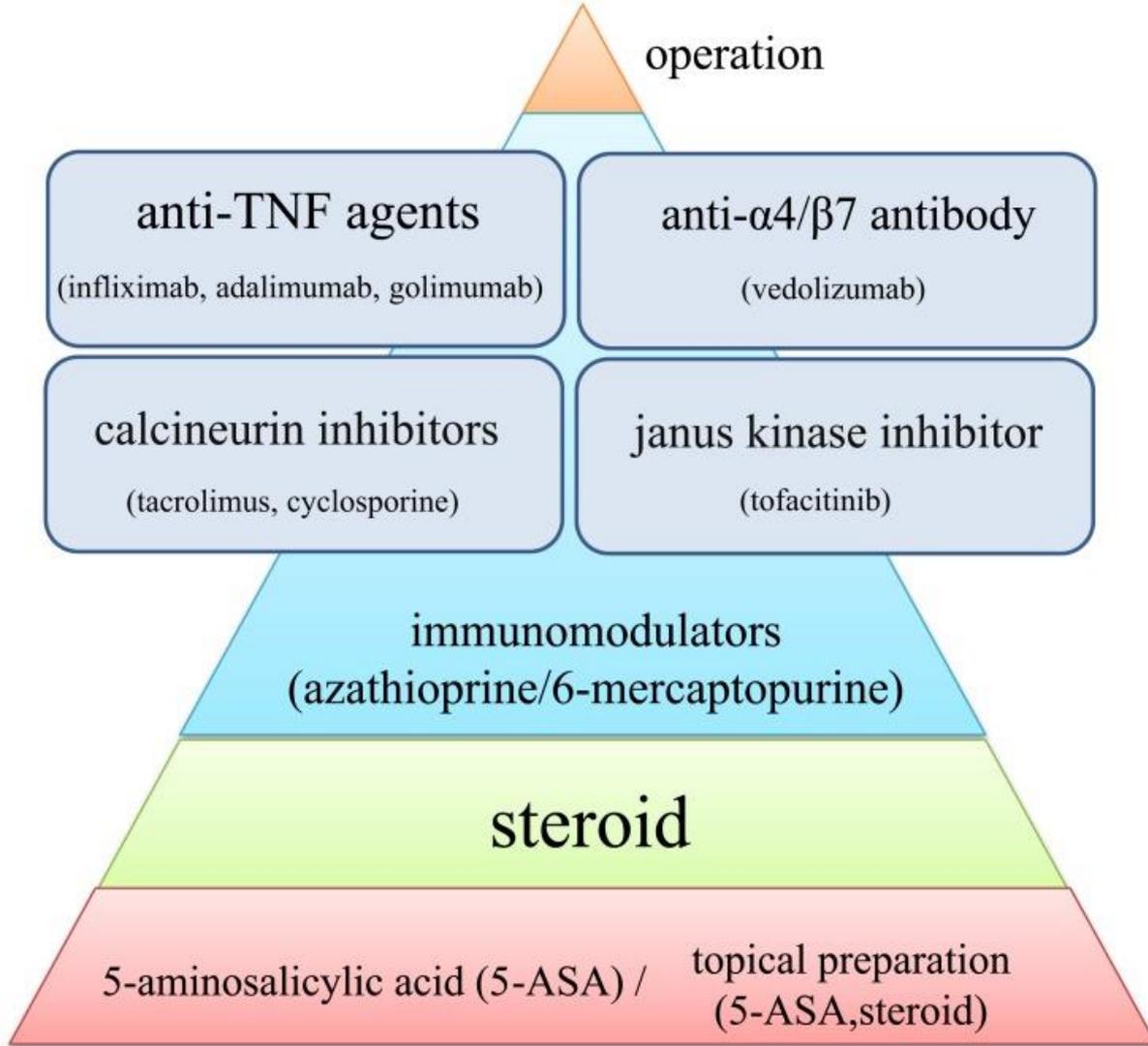
O tratamento medicamentoso de **segunda linha** é composto pela terapia **anti-TNF alfa e anti integrina** – que consta no Rol ANS, desde 2021 :

- ✓ **Infliximabe** (44 -45% de Eficácia)
- ✓ **Golimumabe**
- ✓ **Vedolizumabe** (anti-integrina)

## Contexto terapêutico

O tratamento medicamentoso de **terceira linha** é composto por:

- ✓ **Troca do anti-TNF** - resposta clínica varia entre 23% e 92%
- ✓ **Vedolizumabe**

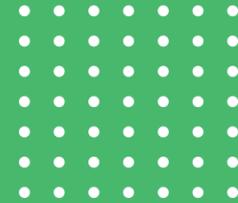


## Overview of Current Therapy

### Vedolizumab in the Treatment of Ulcerative Colitis: An Evidence-Based Review of Safety, Efficacy, and Place of Therapy

N Takatsu, et al

*National Center for Biotechnology Information, 2020*



# Pedido do proponente – DUT

Cobertura obrigatória do Ustekinumabe para o tratamento da Colite/RetocoliteUlcerativa Moderada a Grave (escore completo de Mayo  $\geq 6$  ou escore endoscópico de Mayo  $\geq 2$ ) como terapia de indução e manutenção, após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs

# Histórico

Em 2021, foi submetido à ANS a proposta para incorporação do medicamento **Ustequinumabe** com indicação de tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave.

Os comparadores relevantes foram infliximabe , golimumabe e **vedolizumabe**, que também podem ser oferecidos a esta população de pacientes e estão previstos na Diretriz de Utilização (DUT) 65 do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS (RN 465/2021), porém **a recomendação de incorporação foi negativa.**

## O que foi apresentado?

- Os ECRs incluídos nas meta-análises forneceram dados para a **comparação indireta** entre UST e VDZ
- Para essa comparação eles utilizaram placebo como um comparador em comum



PTC



Há heterogeneidade entre os estudos

## O que foi apresentado?

Foram identificados os seguintes ECRs nas meta-análises:

- UNIFI (UST vs. placebo). Incluiu falha da terapia convencional
- GEMINI-1 e Motoya et al. (VDZ vs. placebo)
- VISIBLE-1 (VDZ vs. placebo; fase de manutenção apenas)

**PTC**

## O que foi apresentado?

- Comparou o **Vedolizumabe** com Adalimumab, Infliximab, Golimumab e **Ustequinumabe**
- **Conclusão:** A meta-análise de rede e a análise integrada de benefício versus risco sugerem um potencial equilíbrio **favorável entre eficácia e segurança para Vedolizumabe** versus Adalimumabe e **outras terapias avançadas**

### **META-ANALYSIS**

Integrating efficacy and safety of vedolizumab compared with other advanced therapies to assess net clinical benefit of ulcerative colitis treatments: a network meta-analysis

V Jairatha, et al

*Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2021*

## O que foi apresentado?

- **Conclusão: Upadacitinib** foi **significativamente superior** a todas as outras intervenções **na indução da remissão clínica e melhoria endoscópica:** infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe, **ustequinumabe**, etrolizumabe, tofacitinibe , filgotinibe e ozanimod

### **META-ANALYSIS**

Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis

J S Lasa, et al

*Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021*

## O que foi apresentado?

- Após o Upadacitinib, os melhores resultados foram os do **Infliximabe**
- **Vedolizumabe** foi o agente com melhor desempenho em termos de **resultados de segurança**

### **META-ANALYSIS**

Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis

J S Lasa, et all

*Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021*

## O que foi apresentado?

- Em estudos clínicos, **infecções bacterianas, fúngicas e virais graves** têm sido observadas em pacientes que receberam Stelara®
- Alguns pacientes que receberam Stelara® em estudos clínicos **desenvolveram malignidades cutâneas e não cutâneas**

## PRECAUÇÕES

Segurança

## O que foi apresentado?

- Na experiência de pós-comercialização, foram reportadas **reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia e angioedema**
- Casos **de alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica e pneumonia organizativa** não infecciosa foram reportadas durante a pós aprovação do uso de Stelara®

## PRECAUÇÕES

Segurança

## O que foi apresentado?

- Compara Ustekinumabe com Vedolizumabe
- A alegada “necessidade médica não atendida” não encontra respaldo técnico-científico

### **Dossiê de Evidências Econômicas (AES)**

Stelara® (ustekinumabe) para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.

Gabriel Marasco – Biomédico na ORIGIN Health

Bruno Scontre - Engenheiro Biomédico na ORIGIN Health

*Não publicado*

## O que foi apresentado?

Os **índices de Utilidade** são de trabalhos de 2006 e 2012, quando não havia terapia anti-TNF:

- Um **Pôster** do BMJ, publicado em **2012**: MR ASSESSMENT OF CROHN'S RELATED STRICTURES CORRELATES WELL WITH ENDOSCOPIC FINDINGS FACILITATING SAFE AND EFFECTIVE FLUOROSCOPIC DILATATION
- Um artigo publicado na Clin Gastroenterol Hepatol em **2006**: Do patient preferences influence decisions on treatment for patients with steroid-refractory ulcerative colitis?

### **Dossiê de Evidências Econômicas (AES)**

Stelara® (ustequinumabe) para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.

Gabriel Marasco – Biomédico  
na ORIGIN Health

Bruno Scontre - Engenheiro  
Biomédico na ORIGIN Health

*Não publicado*

## O que foi apresentado?

- Portanto **não há índices de Utilidade** de pacientes que receberam Ustekinumabe, nem dos receberam Vedolizumabe, que são os medicamentos comparados
- Sem estes índices **não existe comparação possível** entre o índice de Utilidade de pacientes que receberam um ou outro tratamento

### **Dossiê de Evidências Econômicas (AES)**

Stelara® (ustekinumabe) para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.

Gabriel Marasco – Biomédico  
na ORIGIN Health

Bruno Scontre - Engenheiro  
Biomédico na ORIGIN Health

*Não publicado*

## O que foi apresentado?

Os **índices de Efetividade** (remissão) na fase de **indução**, foram obtidos de estudos heterogêneos:

- Ustequinumabe do estudo de Sands et al. em 2019, para a população específica de “*Biologic failure*”
- Para o Vedolizumabe foi calculado o *odds ratio* (OR) entre Ustequinumabe e Vedolizumabe, reportado na revisão sistemática da literatura seguida de metanálise de Lasa et al. 2021. **Este trabalho conclui que o Vedolizumabe tem a melhor performance de segurança, superior ao do Ustequinumabe**

### Dossiê de Evidências Econômicas (AES)

Stelara® (ustequinumabe) para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.

Gabriel Marasco – Biomédico  
na ORIGIN Health

Bruno Scontre - Engenheiro  
Biomédico na ORIGIN Health

*Não publicado*

## O que foi apresentado?

Os **índices de Efetividade** (remissão) na fase de **manutenção** foram considerados **os mesmos** para os dois medicamentos:

“Como as meta-análises incluídas no Parecer Técnico-Científico desta submissão **não apresentaram resultados estatisticamente significativos entre Ustequinumabe e Vedolizumabe** para a fase de manutenção, de forma conservadora foi assumido que as **probabilidades para Vedolizumabe seriam as mesmas do Ustequinumabe.**”

### Dossiê de Evidências Econômicas (AES)

Stelara® (ustequinumabe) para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.

Gabriel Marasco – Biomédico  
na ORIGIN Health

Bruno Scontre - Engenheiro  
Biomédico na ORIGIN Health

*Não publicado*

# Conclusão

- A **Efetividade** dos dois medicamentos no transcorrer do tratamento **é a mesma**
- O **perfil de segurança do Vedolizumabe é superior ao do Ustequinumabe**
- **Portanto não é indicada a incorporação do Ustequinumabe**

## Dossiê de Evidências Econômicas (AES)

Stelara® (ustequinumabe) para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.

Gabriel Marasco – Biomédico na ORIGIN Health

Bruno Scontre - Engenheiro Biomédico na ORIGIN Health

*Não publicado*

# Conclusão

- Em relação ao **custo**, também não se sustenta a alegação de menor custo do Ustequinumabe

Tabela 5 - Custos de indução, manutenção e manutenção com otimiza

Medicamento	Indução	Manutenção (por ciclo)
	Custo de aquisição / Custo de administração	Custo de aquisição / Custo de administração
Ustequinumabe (cenário base)	R\$ 129.925,84 / R\$ 809,19	R\$ 21.654,31 / R\$ 118,68
Ustequinumabe (cenário alternativo)	R\$ 172.381,51 / R\$ 809,19	R\$ 21.654,31 / R\$ 118,68
Vedolizumabe	R\$ 56.252,04 / R\$ 2.071,53	R\$ 18.750,68 / R\$ 690,51

Fonte: Elaboração própria.

## Dossiê de Evidências Econômicas (AES)

Stelara® (ustequinumabe) para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.

**INDUÇÃO**  
Diferença entre 131,0 e 206,4 %

**MANUTENÇÃO**  
Diferença de 15,5 %

# Conclusão Geral

## ○ Ustequinumabe:

- **Não tem Efetividade superior** ao Vedolizumabe no transcorrer do tratamento
- **Tem um pior perfil de segurança** que o Vedolizumabe
- **Tem um custo de indução e de manutenção significativamente superior**, respectivamente 15,5% e entre 131,0 e 206,4%

## Dossiê de Evidências Econômicas (AES)

Stelara® (ustequinumabe) para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.

Gabriel Marasco – Biomédico na ORIGIN Health

Bruno Scontre - Engenheiro Biomédico na ORIGIN Health

*Não publicado*

## O que foi apresentado?

O Dossiê de Impacto Orçamentário partiu do **custo de aquisição e de administração** dos medicamentos:

Tabela 4 - Custo dos medicamentos e administração.

Medicamento	PF 18%	Administração	Custo da administração
Ustequinumabe 130mg (Cenário base)	R\$ 32.481,46	Intravenoso	R\$ 690,51
Ustequinumabe 130mg (Cenário alternativo)	R\$ 46.633,35	Intravenoso	R\$ 690,51
Ustequinumabe 90mg	R\$ 32.481,46	Subcutâneo	R\$ 118,68
Vedolizumabe 300mg	R\$ 18.750,68	Intravenoso	R\$ 690,51

Fonte: Elaboração própria. PF: Preço Fábrica.

**Diferença entre  
73,2 e 148,7%**

## Dossiê de Evidências Econômicas (AIO)

Stelara® (ustequinumabe) para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.

Gabriel Marasco – Biomédico na ORIGIN Health

Bruno Scontre - Engenheiro Biomédico na ORIGIN Health

*Não publicado*

## O que foi apresentado?

- Foi feita **análise de low-dose X high dose baseada em estudos e critérios heterogêneos**, portanto discutíveis

Tabela 11. Resultado da análise de impacto orçamentário – Cenário “Gradual” Alternativo (em R\$).

Cenário	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Cenário referência	32.161.561	59.304.378	86.863.237	114.574.709	142.475.733	435.379.618
Cenário proposto	34.764.422	61.560.781	88.663.537	115.754.026	142.895.278	443.638.044
Incremental	2.602.861	2.256.403	1.800.300	1.179.317	419.545	8.258.426

Fonte: Elaboração própria.

## Dossiê de Evidências Econômicas (AIO)

Stelara® (ustequinumabe) para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.

Gabriel Marasco – Biomédico na ORIGIN Health

Bruno Scontre - Engenheiro Biomédico na ORIGIN Health

*Não publicado*

- A **NICE** solicitou redução de custo e condicionou a aprovação: “o tratamento com este fármaco até a falha do tratamento (incluindo a necessidade de cirurgia) ou até 12 meses após o início do tratamento, o que for menor.”
- A **Conitec** não analisou, pois não houve submissão

## PARECERES DE AGÊNCIAS E ASSOCIAÇÕES

- “A **eficácia** de UST para indução e manutenção de remissão clínica de paciente com RCU moderada a grave **nunca foi diretamente comparada a outros biofármacos por meio de ECR**
- Contra **placebo**, UST é **marginalmente eficaz** no tratamento de indução de pacientes refratários a anti-TNF e VDZ
- UST é **ineficaz no tratamento de manutenção de pacientes com história de falha a VDZ**

**RESPOSTA DA  
CONITEC NA  
CONSULTA PÚBLICA  
EM 2020 DO PCDT DA  
RETOCOLITE  
ULCERATIVA, AO  
NEGAR A SUGESTÃO  
DE INCORPORAÇÃO  
DO USTEQUINUMABE**

- O conhecimento vigente **não permite sustentar que UST seja superior a IFX ou a VDZ** como tratamento **de primeira ou segunda linha, seja para indução ou para manutenção** de remissão clínica
- Logo, em pacientes com RCU moderada a grave, **UST é redundante como biofármaco de primeira e segunda linha** visto que este PCDT já endossa IFX e VDZ para essas funções; **VDZ parece ser mais eficaz que UST como biofármaco de segunda linha em ECRs independentes”**

**RESPOSTA DA  
CONITEC NA  
CONSULTA PÚBLICA  
EM 2020 DO PCDT DA  
RETOCOLITE  
ULCERATIVA, AO  
NEGAR A SUGESTÃO  
DE INCORPORAÇÃO  
DO USTEQUINUMABE**

- **European Crohn's and Colitis Organization (ECCO)** “não há recomendação de escolha entre Ustekinumabe e Vedolizumabe”
- **Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB)** não há recomendação do Ustekinumabe

## PARECERES DE AGÊNCIAS E ASSOCIAÇÕES

- **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) para RCU**, de 2020: incorpora a utilização de anti-TNF alfa (IFX) e anti-integrina (VDZ) em pacientes com RCU grave ou fulminante refratários ou com contraindicação à ciclosporina.  
**Não incorpora Ustekinumabe**
- **Outras Agências** – Canadá, Escócia, Austrália e Nova Zelândia: não há recomendação

## PARECERES DE AGÊNCIAS E ASSOCIAÇÕES

- **ANS** submissão em 2021 para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa (RCU) moderada a grave: **negado**

## PARECERES DE AGÊNCIAS E ASSOCIAÇÕES

# PARECER

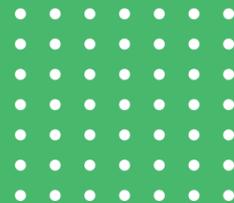
**MANIFESTAMOS A NOSSA  
NÃO RECOMENDAÇÃO À  
INCORPORAÇÃO NO ROL ANS**



**abramge**  
Associação Brasileira de Planos de Saúde



**A5 SECTOR**  
consultoria em gestão de saúde



**UAT Nº 103**

**USTEQUINUMABE PARA TRATAMENTO DE ADULTOS COM RETOCOLITE ULCERATIVA  
MODERADA A GRAVE, APÓS FALHA, REFRATARIEDADE, RECIDIVA OU INTOLERÂNCIA  
À TERAPIA COM ANTI-TNFs**

**RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC**

**20ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE**

**19/09/2023**

- **Protocolo:** 2023.2.000131
- **Proponente:** Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda do Brasil
- **Nº UAT:** 103
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Ustequinumabe
- **Indicação de uso:** Pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol para a mesma indicação de uso:** Vedolizumabe

- **Nº UAT:** 04
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Ustequinumabe
- **Indicação de uso:** Colite ulcerativa ativa moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou à terapia com medicamentos biológicos ou que tem contraindicações para tais terapias
- **Reuniões Cosaúde:** 1ª e 3ª Reuniões técnicas
- **Participação social ampliada:** CP nº 91
- **Decisão:** Desfavorável à incorporação

conforme **NOTA TÉCNICA Nº 3/2022/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, SEI Nº 33910.001341/2022-11.**

## O USO DO USTEQUINUMABE É EFICAZ/EFETIVO E SEGURO PARA PACIENTES COM RETOCOLITE ULCERATIVA MODERADA A GRAVE, APÓS FALHA, REFRATARIEDADE, RECIDIVA OU INTOLERÂNCIA À TERAPIA COM ANTI-TNFs QUANDO COMPARADO AO VEDOLIZUMABE ?

<b>P (população)</b>	Pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNF alfa
<b>I (intervenção)</b>	Ustequimumabe (Stelara®)
<b>C (comparadores)</b>	Vedolizumabe
<b>O (desfecho)</b>	<i>Desfechos primários:</i> Remissão clínica, Resposta clínica, Eventos adversos graves  <i>Desfechos secundários:</i> Cicatrização da mucosa, Remissão histológica, Qualidade de vida relacionada à saúde, Eventos adversos gerais
<b>T (tipos de estudos)</b>	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados

Estudos	População <sup>1</sup>	Medicamentos <sup>2</sup>	Desfechos	ECRs incluídos <sup>2</sup>
Burr et al. (2022)	Pacientes adultos (≥18 anos) ambulatoriais com RCU moderada a grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustekinumabe (sem especificação da posologia)</li> <li>• Vedolizumabe (sem especificação da posologia)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remissão clínica</li> <li>• Cicatrização da mucosa</li> <li>• Resposta clínica</li> <li>• Eventos adversos (gerais e graves)</li> <li>• Descontinuação devido a eventos adversos</li> </ul>	28 estudos, sendo: Ustekinumabe: <sup>3</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UNIFI</li> </ul> Vedolizumabe: <sup>4,5</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GEMINI 1</li> <li>• Motoya et al.</li> <li>• VARSITY</li> </ul>
Lasa et al. (2022)	Pacientes adultos (≥18 anos) com RCU moderada a grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustekinumabe: indução com 6 mg/kg, IV, na sem. 0; manutenção com 90 mg, SC, a cada 8 sem.</li> <li>• Vedolizumabe: indução com 300 mg, IV, nas sem. 0, 2 e 6; manutenção com 300 mg, IV, a cada 8 sem. OU com 108 mg, SC, a cada 2 sem.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Remissão clínica</li> <li>• Cicatrização da mucosa</li> <li>• Remissão histológica</li> <li>• Remissão livre de corticoide</li> <li>• Eventos adversos (gerais e graves)</li> </ul>	29 estudos, sendo: Ustekinumabe: <sup>3</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UNIFI</li> </ul> Vedolizumabe: <sup>4</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GEMINI 1</li> <li>• Motoya et al.</li> <li>• VISIBLE 1</li> <li>• VARSITY</li> </ul>
Panaccione et al. (2023)	Pacientes adultos (≥16 anos) com RCU moderada a grave	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ustekinumabe: indução com 6 mg/kg, IV, na sem. 0; manutenção com 90 mg, SC, na sem. 8 e depois a cada 8 ou 12 sem.</li> <li>• Vedolizumabe: indução com 300 mg, IV, nas sem. 0, 2 e 6; manutenção com 300 mg, IV, a cada 4 ou 8 sem.</li> </ul>	Desfechos relacionados à eficácia, segurança, tolerabilidade e qualidade de vida relacionada à saúde Quanto aos desfechos de interesse para o presente RAC, foram incluídos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Remissão e resposta clínica</li> <li>• Cicatrização da mucosa</li> <li>• Remissão histológica</li> <li>• Qualidade de vida relacionada à saúde</li> <li>• Eventos adversos (gerais e graves)</li> </ul>	48 estudos, sendo: Ustekinumabe: <sup>3</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UNIFI</li> </ul> Vedolizumabe: <sup>4,6</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>• GEMINI 1</li> <li>• Motoya et al.</li> <li>• VISIBLE 1</li> </ul>

- <sup>1</sup> A **população** compreendeu indivíduos com ou sem uso prévio de algum medicamento biológico. Para fins desse RAC, foram considerados especificamente os resultados para aqueles com exposição prévia a anti-TNF- $\alpha$  (Burr et al., 2021) ou biológicos (Lasa et al., 2022 e Panaccione et al., 2023), tendo em vista a PICOS de interesse.
- <sup>2</sup> As três revisões sistemáticas realizaram meta-análise em rede incluindo **diversos medicamentos** para tratamento da RCU, sendo aqui priorizado o detalhamento das informações relacionadas ao ustequinumabe e ao vedolizumabe.
- <sup>3</sup> Para a indução da remissão foi considerado o ustequinumabe IV 6 mg/kg em todas as revisões sistemáticas, sendo que Burr et al. (2022) também reportaram resultados para a posologia de 130 mg. A manutenção se deu com a forma SC de 90 mg nos estudos de Lasa et al. (2022) e Panaccione et al. (2023), enquanto Burr et al. (2022) não avaliaram a fase de manutenção.
- <sup>4</sup> O **VISIBLE 1** avaliou o vedolizumabe SC 108 mg comparado ao placebo e vedolizumabe IV 300 mg. Os demais ECRs avaliaram o vedolizumabe IV 300 mg e placebo.
- <sup>5</sup> O **VISIBLE 1** não foi incluído **por se tratar de um ECR compreendendo a fase de manutenção**, enquanto Burr et al. (2022) tiveram como foco a indução da remissão.
- <sup>6</sup> O estudo de Panaccione et al. (2023) não incluiu os dados do **VISIBLE 1** para a forma SC nem o ECR VARSITY (pela falta de dados para imputação de “*time-to-treatment*” para “*response-rate*”).

## Quanto à qualidade metodológica - avaliada pela ferramenta Amstar-2

- **Lasa et al. (2022) – Baixa**, ausência da lista de estudos excluídos e respectivas justificativas, preocupações adicionais devido à heterogeneidade metodológica (como diferenças na dose e frequência de uso dos medicamentos e no tempo de seguimento), críticas no contexto de meta-análise em rede; não foram exploradas as diferenças entre os resultados encontrados nas comparações diretas e indiretas, nem ponderados esses aspectos na análise e interpretação dos resultados e, não foram reportados os resultados relacionados ao teste de Egger para investigação do viés de publicação, apesar de os autores terem referido a análise deste critério.
- **Panaccione et al. (2023) - Criticamente baixa**, preocupações identificadas nos mesmos itens de Lasa et al. Além de não estar claro se a extração de dados foi realizada em duplicata.
- **Burr et al. (2022) - Criticamente baixa**, não foram relatadas suas fontes de financiamento, nem o impacto do risco de viés desses estudos nas estimativas de efeito, além de não ser explicitado se os métodos foram estabelecidos antes da realização da revisão.

## RESULTADOS – DESFECHOS DE EFICÁCIA

Desfechos	Burr et al. (2022)	Lasa et al. (2022)	Panaccione et al. (2023)
<b>Fase de indução</b>	A rede incluiu 10 a 11 tratamentos e 47 a 58 possíveis comparações pareadas. Não foi reportado o nº de pacientes	A rede incluiu 12 tratamentos e 66 possíveis comparações pareadas. Não foi reportado o nº de pacientes	A rede incluiu 9 tratamentos, 2.839 pacientes e 36 possíveis comparações pareadas
<i>Remissão clínica</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 6mg/kg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,93 (IC 95%: 0,82 –1,06)</li> <li>• UST 130mg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,95 (IC 95%:0,84–1,08)</li> </ul>	OR: 6,47 (IC 95%: 1,24 – 33,76)*	OR: 1,82 (ICr 95%: 0,66 – 7,49)
P-score/ SUCRA – UST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 6mg/kg: P-score: 0,74</li> <li>• UST 130mg: P-score: 0,66</li> </ul>	SUCRA: 89%	SUCRA: 77% (análise de sensibilidade: NR)
P-score/ SUCRA – VDZ	P-score: 0,43	SUCRA: 37%	SUCRA: 45% (análise de sensibilidade: NR)
<i>Resposta clínica</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 6mg/kg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,71 (IC 95%: 0,47–1,09)</li> <li>• UST 130mg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,91 (IC 95%: 0,61–1,38)</li> </ul>	NR	OR: 2,27 (ICr 95%: 0,81 – 6,48)
P-score/ SUCRA – UST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 6mg/kg: P-score: 0,74</li> <li>• UST 130mg: P-score: 0,47</li> </ul>	NR	SUCRA: 62% (análise de sensibilidade: 70%)
P-score/ SUCRA – VDZ	P-score: 0,38	NR	SUCRA: 24% (análise de sensibilidade: 21%)
<i>Cicatrização da mucosa</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 6mg/kg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,89 (IC 95%: 0,74–1,08)</li> <li>• UST 130mg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,93 (IC 95%: 0,77–1,11)</li> </ul>	OR: 3,09 (IC 95%: 1,31 – 7,27)*	OR: 3,02 (ICr 95%: 0,97 – 9,70)
P-score/ SUCRA – UST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 6mg/kg: P-score: 0,69</li> <li>• UST 130mg: P-score: 0,56</li> </ul>	SUCRA: 85%	SUCRA: 72% (análise de sensibilidade: 75%)
P-score/ SUCRA – VDZ	P-score: 0,31	SUCRA: 27%	SUCRA: 25% (análise de sensibilidade: 32%)

# RESULTADOS – DESFECHOS DE EFICÁCIA

Desfechos	Burr et al. (2022)	Lasa et al. (2022)	Panaccione et al. (2023)
<b>Fase de manutenção</b>	NR <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup>	A rede incluiu 13 tratamentos, 1.405 pacientes e 78 possíveis comparações pareadas
<i>Remissão clínica</i>	NR <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 8 sem. versus VDZ 4 sem: OR: 0,39 (ICr 95%: 0,08 – 1,90)</li> <li>• UST 8 sem. versus VDZ 8 sem: OR: 0,39 (ICr 95%: 0,09 – 1,51)</li> <li>• UST 12 sem. versus VDZ 4 sem: OR: 0,24 (ICr 95%: 0,04 – 1,22)</li> <li>• UST 12 sem. versus VDZ 8 sem: OR: 0,23 (ICr 95%: 0,05 – 0,96)*</li> </ul>
SUCRA – UST	NR <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 8 sem.: 39% (análise de sensibilidade: 56%)</li> <li>• UST 12 sem.: 20% (análise de sensibilidade: 25%)</li> </ul>
SUCRA – VDZ	NR <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VDZ 4 sem: 72% (análise de sensibilidade: 72%)</li> <li>• VDZ 8 sem.: 74% (análise de sensibilidade: 73%)</li> </ul>
<i>Resposta clínica</i>	NR <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 8 sem. versus VDZ 4 sem: OR: 0,78 (ICr 95%: 0,18 – 3,29)</li> <li>• UST 8 sem. versus VDZ 8 sem: OR: 0,69 (ICr 95%: 0,18 – 2,51)</li> <li>• UST 12 sem. versus VDZ 4 sem: OR: 0,53 (ICr 95%: 0,12 – 2,24)</li> <li>• UST 12 sem. versus VDZ 8 sem: OR: 0,47 (ICr 95%: 0,12 – 1,74)</li> </ul>
SUCRA – UST	NR <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 8 sem.: 37% (análise de sensibilidade: 44%)</li> <li>• UST 12 sem.: 21% (análise de sensibilidade: 22%)</li> </ul>
SUCRA – VDZ	NR <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VDZ 4 sem: 48% (análise de sensibilidade: 42%)</li> <li>• VDZ 8 sem.: 55% (análise de sensibilidade: 51%)</li> </ul>
<i>Cicatrização da mucosa</i>	NR <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 8 sem. versus VDZ 4 sem: OR: 0,30 (ICr 95%: 0,06 – 1,35)</li> <li>• UST 8 sem. versus VDZ 8 sem: OR: 0,40 (ICr 95%: 0,09 – 1,57)</li> <li>• UST 12 sem. versus VDZ 4 sem: OR: 0,12 (ICr 95%: 0,02 – 0,59)*</li> <li>• UST 12 sem. versus VDZ 8 sem: OR: 0,17 (ICr 95%: 0,04 – 0,68)*</li> </ul>
SUCRA – UST	NR <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 8 sem.: 41% (análise de sensibilidade: 51%)</li> <li>• UST 12 sem.: 11% (análise de sensibilidade: 10%)</li> </ul>
SUCRA – VDZ	NR <sup>1</sup>	NR <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VDZ 4 sem: 82% (análise de sensibilidade: 83%)</li> <li>• VDZ 8 sem.: 73% (análise de sensibilidade: 74%)</li> </ul>

desfecho segurança independentemente da exposição prévia a medicamentos biológicos ou anti-TNFs

Desfechos	Burr et al. (2022) <sup>1,2</sup>	Lasa et al. (2022) <sup>3</sup>	Panaccione et al. (2023) <sup>2</sup>
<b>Fase de indução</b>	A rede incluiu 16 tratamentos e 120 possíveis comparações pareadas. Não foi reportado o nº de pacientes	NR	A rede para a população incluiu 9 tratamentos, 2.839 pacientes e 36 possíveis comparações pareadas.
<i>Eventos adversos graves</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 6mg/kg versus VDZ: RR 0,83 (IC 95%: 0,36-1,90)</li> <li>• UST 130mg versus VDZ: RR 0,91 (IC 95%: 0,40-2,03)</li> </ul>	NR	OR: 0,78 (ICr 95%: 0,22 – 2,68)
P-score/ SUCRA – UST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 6mg/kg: P-score: 0,74</li> <li>• UST 130mg: P-score: 0,66</li> </ul>	NR	SUCRA: 74% (análise de sensibilidade: NR)
P-score/ SUCRA – VDZ	P-score: 0,43	NR	SUCRA: 60% (análise de sensibilidade: NR)
<i>Eventos adversos gerais</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 6mg/kg versus VDZ: RR: 0,86 (IC 95%: 0,71-1,03)</li> <li>• UST 130mg versus VDZ: RR: 0,95 (IC 95%: 0,78-1,16)</li> </ul>	NR	OR: 1,31 (ICr 95%: 0,79 – 2,11)
P-score/ SUCRA – UST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 6mg/kg: P-score: 0,75</li> <li>• UST 130mg: P-score: 0,70</li> </ul>	NR	SUCRA: 44% (análise de sensibilidade: NR)
P-score/ SUCRA – VDZ	P-score: 0,66	NR	SUCRA: 80% (análise de sensibilidade: NR)

desfecho segurança independentemente da exposição prévia a medicamentos biológicos ou anti-TNFs

Desfechos	Burr et al. (2022) <sup>1,2</sup>	Lasa et al. (2022) <sup>3</sup>	Panaccione et al. (2023) <sup>2</sup>
<b>Fase de manutenção</b>		NR	A rede para a população em geral incluiu 13 tratamentos, 1.405 pacientes e 78 possíveis comparações pareadas.
<i>Eventos adversos graves</i>	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 8 sem. versus VDZ 4 sem: OR: 1,40 (ICr 95%: 0,34 – 5,75)</li> <li>• UST 8 sem. versus VDZ 8 sem: OR:1,15 (ICr 95%: 0,32 – 3,79)</li> <li>• UST 12 sem. versus VDZ 4 sem: OR: 1,21 (ICr 95%: 0,29 – 5,04)</li> <li>• UST 12 sem. versus VDZ 8 sem: OR: 1,00 (ICr 95%: 0,27 – 3,37)</li> </ul>
P-score/ SUCRA – UST	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 8 sem.: SUCRA: 49% (análise de sensibilidade: 44%)</li> <li>• UST 12 sem.: SUCRA: 57% (análise de sensibilidade: 22%)</li> </ul>
P-score/ SUCRA – VDZ	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VDZ 4 sem: SUCRA: 68% (análise de sensibilidade: 42%)</li> <li>• VDZ 8 sem.: SUCRA: 57% (análise de sensibilidade: 51%)</li> </ul>
<i>Eventos adversos gerais</i>	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 8 sem. versus VDZ 4 sem: OR: 1,04 (ICr 95%: 0,33 – 3,19)</li> <li>• UST 8 sem. versus VDZ 8 sem: OR: 0,88 (ICr 95%: 0,32 – 2,30)</li> <li>• UST 12 sem. versus VDZ 4 sem: OR: 0,68 (ICr 95%: 0,22 – 2,08)</li> <li>• UST 12 sem. versus VDZ 8 sem: OR: 0,57 (ICr 95%: 0,21 – 1,49)</li> </ul>
P-score/ SUCRA – UST	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• UST 8 sem.: SUCRA: 67% (análise de sensibilidade: 51%)</li> <li>• UST 12 sem.: SUCRA: 90% (análise de sensibilidade: 10%)</li> </ul>
P-score/ SUCRA – VDZ	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VDZ 4 sem: SUCRA: 70% (análise de sensibilidade: 83%)</li> <li>• VDZ 8 sem.: SUCRA: 58% (análise de sensibilidade: 74%)</li> </ul>

Foi priorizado o relato dos achados específicos para os pacientes com exposição prévia a biológicos:

- Panaccione et.al – todos os desfechos
- Lasa et al. – desfechos de eficácia na fase de indução
- Burr et al. – desfechos de segurança na fase de indução

Para desfechos de eficácia entre pacientes previamente expostos a medicamentos biológicos, na fase de indução, as estimativas de efeito variaram de significativamente superiores à ausência de diferenças entre UST e VDZ.

## Fase de Indução

- *Remissão clínica*

OR: 6,47 (IC 95%: 1,24 a 33,76) em Lasa et al. (2022);

OR: 1,82 (ICr 95%: 0,66 a 7,49) em Panaccione et al. (2023);

RR: 0,93 (IC 95%: 0,82 a 1,06) para UST 6 mg/kg versus VDZ e 0,95 (IC 95%: 0,84 a 1,08) para UST 130 mg versus VDZ em Burr et al. (2022).

## Fase de Indução - continuação

- *Cicatrização da mucosa*

OR: 3,09 (IC 95%: 1,31 a 7,27) em Lasa et al. (2022);

OR: 3,02 (ICr 95%: 0,97 a 9,70) em Panaccione et al. (2023);

RR: 0,89 (IC 95%: 0,74 a 1,08) para UST 6 mg/kg versus VDZ e 0,93 ( IC 95%: 0,77 a 1,11) para UST 130 mg versus VDZ em Burr et al. (2022).

- *Resposta Clínica*

Segundo Panaccione et al. (2023) e Burr el al. (2022), não houve diferença entre os grupos avaliados no que se refere à resposta clínica

OR: 2,27 (ICr 95%: 0,81 a 6,48) em Panaccione et al. (2023) ;

RR: 0,71 (IC 95%: 0,47 a 1,09) para UST 6 mg/kg versus VDZ e 0,91 (IC 95%: 0,61 a 1,38) para UST 130 mg versus VDZ em Burr el al. (2022).

### Fase de manutenção

- remissão clínica
- resposta clínica
- cicatrização da mucosa

Não houve diferenças entre os grupos para esses desfechos, exceto para as seguintes comparações:

- UST 12 semanas *versus* VDZ 8 semanas na *remissão clínica* (OR: 0,23 e ICr 95%: 0,05 a 0,96) em Panaccione et al. (2023)
- UST 12 semanas *versus* VDZ 4 semanas (OR: 0,12 e ICr 95%: 0,02 a 0,59) ou UST 12 semanas *versus* VDZ 8 semanas (OR: 0,17 e ICr 95%: 0,04 a 0,68) na *cicatrização da mucosa* em Panaccione et al. (2023).

### Desfechos de segurança:

As evidências sugerem que o perfil de segurança é semelhante para o ustequinumabe e o vedolizumabe tanto na fase de indução quanto de manutenção da remissão.

\* Os valores de SUCRA apresentados nas tabelas de resultados refletem os achados de superioridade do ustequinumabe na fase de indução e do vedolizumabe na fase de manutenção da remissão.

- Fase de indução

BAIXA PARA OS DESFECHOS:

- Remissão Clínica
- Resposta Clínica
- Cicatrização da Mucosa

MODERADA PARA O DESFECHO:

- Eventos Adversos Graves

- Fase de Manutenção

BAIXA PARA OS DESFECHOS:

- Remissão Clínica
- Resposta Clínica
- Cicatrização da Mucosa

MODERADA PARA:

- Comparação de UST 12 sem. *versus* VDZ 8 sem. na *remissão clínica*
- Comparação de UST 12 sem. *versus* VDZ 4 sem ou VDZ 8 sem. na *cicatrização da mucosa*
- Eventos Adversos Graves

- ❑ CADTH - pacientes adultos com RCU moderada a grave que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta, ou intolerância à terapia sistêmica convencional ou a um biológico, ou ainda que apresentam contraindicações a estas terapias, *com condições específicas: o paciente deve ter atingido resposta clínica à terapia de indução dentro de 8 semanas para continuidade de uso do ustequinumabe na fase de manutenção; prescrição restrita a gastroenterologistas e ; o custo do plano de tratamento com ustequinumabe não deve exceder o custo do plano de tratamento com o medicamento biológico mais barato na ocasião.*
- ❑ NICE - para pacientes com RCU moderada a grave quando terapia convencional ou agente biológico não pôde ser tolerado, ou a doença respondeu de forma inadequada, ou foi perdida resposta ao tratamento, restrito aos casos em que um agente anti-TNF falhou, não pôde ser tolerado ou foi contraindicado, *com a condição de que o fabricante forneça o ustequinumabe pelo mesmo preço ou abaixo do acordado com a “Commercial Medicines Unit”.*
- ❑ PBS - *recomendou o ustequinumabe para o tratamento da RCU moderada a grave. A recomendação se baseou em uma abordagem de custo-minimização, destacando que o custo do ustequinumabe não deve ser maior do que o do tratamento alternativo.*

- ❑ SMC - *para tratamento de pacientes adultos com RCU ativa, moderada a grave, que apresentam resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional ou com medicamento biológico, ou ainda pacientes que apresentam contraindicação a tais terapias.*
- ❑ CONITEC - O emprego do ustequinumabe no tratamento de RCU no âmbito do SUS não foi avaliado pela Conitec individualmente e, abordado no PCDT de RCU resultou pela não inclusão.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do USTEQUINUMABE para TRATAMENTO DE ADULTOS COM RETOCOLITE ULCERATIVA MODERADA A GRAVE, APÓS FALHA, REFRATARIEDADE, RECIDIVA OU INTOLERÂNCIA À TERAPIA COM ANTI-TNFs é baseada em revisões sistemáticas com meta-análise em rede, com certeza da evidência para os desfechos mais relevantes variando de moderada a baixa e sugerem, de modo geral, que:

- o ustequinumabe e o vedolizumabe apresentam eficácia e segurança semelhantes no tratamento da RCU moderada a grave
- especificamente quanto aos resultados com diferenças significativas, mostraram um aumento das chances de remissão clínica e cicatrização da mucosa para o ustequinumabe na fase de indução e para o vedolizumabe na fase de manutenção da remissão – dependendo do período de intervalo entre as doses dos medicamentos.

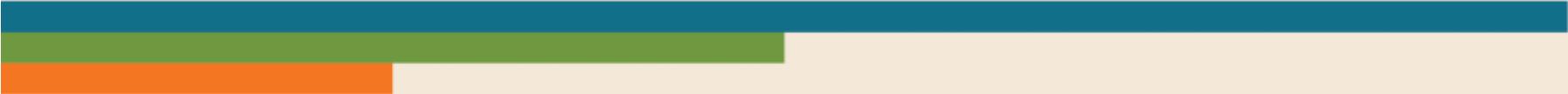
- **Tipo de estudo conduzido pelo proponente:** custo-*utility*
- **Comparador:** vedolizumabe
- **Razão de custo-utilidade incremental (RCUI):** dominante, isto é, maior eficácia e menor custo
- **Elementos para cautela na interpretação dos resultados:** segundo análise crítica dos pareceristas, os resultados de dominância do modelo do proponente são fortemente pautados na existência de uma superioridade de resposta clínica, na otimização de doses, no longo horizonte temporal e na ausência de descontinuação dos tratamentos.

- Ainda de acordo com os pareceristas, as fragilidades nas evidências de superioridade clínica do tratamento proposto sugerem a necessidade de um cenário de custo-minimização. Simulando o modelo proposto considerando ausência de superioridade (OR = 1,0), observou-se ainda o cenário de economia de -R\$ 37.966,21 no horizonte de 50 anos.
- Contudo, em um horizonte de 1, 5 e 10 anos, já haveria um custo incremental de R\$ 62.961,37, R\$ 28.962,04 e R\$ 1.814,82, respectivamente.
- A ponderação do peso corpóreo na dose de indução do ustequinumabe e a correção de valores de custo de administração intravenosa tornaria o custo incremental de R\$ 13.683,06 em 50 anos de horizonte.
- Adoção do preço de acordo com a tabela CMED para a apresentação de 130 mg de ustequinumabe também modificaria o cenário de dominância, apresentando um custo incremental de R\$ 64.642,98 no horizonte de 50 anos.

## AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:

- **População-alvo:** estimada pelo método epidemiológico - média anual 434 pacientes
- **Comparador:** vedolizumabe
- **Cenários e impacto incremental:**

Cenário	Impacto Incremental
30% a 50%	R\$ 9,9 milhões em 5 anos (média anual R\$ 2 milhões)
30% a 70%	R\$ 12,3 milhões em 5 anos (média anual R\$ 2,5 milhões)
30% a 70% (preço CMED Ustequinumabe 130 mg)	R\$ 30,9 milhões em 5 anos (média anual R\$ 6,2 milhões)



 DISQUE ANS  
0800 701 9656

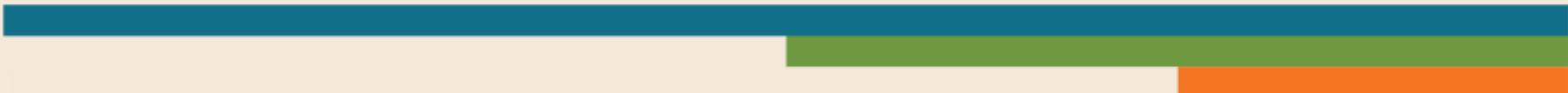
 Formulário eletrônico  
[www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans)

 Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105

---

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS\\_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [company/ans\\_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)



20ª Reunião Técnica da COSAÚDE

19/09/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ALESSANDRA DE SOUZA	BIORED BRASIL CNS
2	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
3	ANETE MARIA GAMA	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
4	ANETE MARIA GAMA	ANS
5	ANNA PAULA N. DE SOUSA	ANS
6	ARN MIGOWSKI ROCHA DOS SANTOS	INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA)
7	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
8	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
9	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS/DIDES
10	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
11	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERAL DE ENFERMAGEM
12	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
13	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
14	CRISTIANE SEDLMAYER DE SANTI	CRISTIANE SEDLMAYER DE SANTI
15	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
16	CRISTINA NOBUKO ONO	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
17	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
18	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
19	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ABRAMGE
20	FABIO SILVA DE AZEVEDO	JANSSEN
21	FABRICIO IMANISHI RUZON	PFIZER
22	FERNANDA CENEVIVA DE ATHAYDE MONSEUR	SINOG
23	FERNANDO SEIXAS ALVES	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

24	FRANCISCO JOSE DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASI
25	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
26	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
27	JOÃO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
28	LUCIANA HOLTZ	ONCOGUIA
29	LUCIANO FERNANDES CHALA	COLÉGIO BRASILEIRO DE RADIOLOGIA
30	LUISA REIS ABDALA	ELI LILLY DO BRASIL
31	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
32	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	ANS
33	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS
34	MARIA FEITOSA LACERDA	FUNDAÇÃO PROCON SP
35	MARIANA MICHEL BARBOSA	MARIANA MICHEL BARBOSA
36	MARIANA SCARANTI	REPRESENTANDO MSD
37	MARTA SUNDFELD	ANS
38	MILTON DAYRELL LUCAS FILHO	ANS
39	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
40	PAMELA SANTOS AZEVEDO	JANSSEN
41	PAULO HENRIQUE RIBEIRO FERNANDES ALMEIDA	PFIZER BRASIL
42	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAUDE
43	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
44	RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA	GGRAS/DIPRO/ANS
45	RILDO PINTO DA SILVA	RILDO PINTO DA SILVA
46	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BH/ UNIMED BRASIL
47	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
48	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
49	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS