

Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos
em Saúde

Ustequinumabe para tratamento de adultos
com retocolite ulcerativa moderada a grave,
após falha, refratariedade, recidiva ou
intolerância à terapia com anti-TNFs

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Ustequinumabe para tratamento de adultos com
retocolite ulcerativa moderada a grave, após falha,
refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com
anti-TNFs

Brasília - DF

Agosto/2023

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO	8
2. RESUMO EXECUTIVO	9
3. CONDIÇÃO CLÍNICA	13
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	13
3.2. Tratamento recomendado	16
4. TECNOLOGIA	20
4.1. Descrição	20
4.2. Ficha técnica	21
5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA	30
5.1. Pergunta estruturada	31
5.2. Critérios de elegibilidade	32
5.3. Busca por evidências	35
5.4. Seleção de estudos e extração de dados	41
5.5. Resultados	47
5.6. Discussão e conclusões	75
5.7. Elementos pós-texto	77
6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	79
6.1. Métodos	79
6.2. Resultados	85
6.3. Discussão e conclusões	88

6.4 Elementos pós-texto	90
7. Análise de impacto orçamentário	91
7.1 Métodos	91
7.2 Resultados	98
7.3 Discussão e conclusões	104
7.4 Elementos pós-texto	106
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	106
8.1 Avaliação por outras agências de ATS.....	106
8.2 Considerações sobre a implementação	111
8.3. Conclusões	112
9. REFERÊNCIAS.....	113
10. ANEXOS	116

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cenário atual e cenário proposto para abordagem terapêutica na RCU moderada a grave em pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs.....	20
Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.....	43
Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.....	44
Figura 4. Cenários de impacto orçamentário incremental, versão do PARECERISTA.....	102

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento	8
Quadro 2. Resumo Executivo.....	9
Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia.....	21
Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e do parecerista).....	31
Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista).....	33
Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista).....	35
Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista).....	39
Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista).....	41
Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista).....	45
Quadro 10. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista).....	46
Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentadas pelo PROPONENTE.....	48
Quadro 12. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.....	50

Quadro 13. Resultados, por desfecho de eficácia para pacientes previamente expostos a biológicos ou anti-TNFs, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.....	54
Quadro 14. Resultados, por desfecho de segurança independentemente da exposição prévia a medicamentos biológicos ou anti-TNFs, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.	56
Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	59
Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE	60
Quadro 17. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.	64
Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE	69
Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE-NMA (<i>Network Meta-Analysis</i>) realizada pelo PARECERISTA.	71
Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões.	75
Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto.....	77
Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica.	79
Quadro 23. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.....	85
Quadro 24. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.	87
Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões.	88
Quadro 26. Elementos pós-texto.	90
Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista).....	91
Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).	96
Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.....	97

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.	97
Quadro 31. Resumo dos resultados da AIO.	99
Quadro 32. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).	100
Quadro 33. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).	101
Quadro 34. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).	103
Quadro 35. Componentes da discussão e das conclusões.	104
Quadro 36. Elementos pós-texto.	106
Quadro 37. Avaliação de outras agências de ATS.	106

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.	116
Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.	122
Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).	127
Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).	127

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do USTEQUINUMABE, para o TRATAMENTO DE ADULTOS COM RETOCOLITE ULCERATIVA MODERADA A GRAVE, APÓS FALHA, REFRTARIEDADE, RECIDIVA OU INTOLERÂNCIA À TERAPIA COM ANTI-TNFs, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO, no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
2023.2.000131	103	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda do Brasil

2. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo Executivo

TECNOLOGIA	
Ustequinumabe (Stelara®)	
INDICAÇÃO	
Pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs.	
INTRODUÇÃO	
<p>A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal caracterizada por processo inflamatório crônico e idiopático na mucosa do intestinal, incluindo sintomas como dor abdominal, diarreia e presença de sangue nas fezes. A extensão e gravidade da doença dependem da atividade inflamatória e seus efeitos, influenciando no tratamento recomendado. No Brasil, estima-se um aumento significativo na taxa de incidência de RCU entre 2012 e 2020 de 5,7 para 6,9 a cada 100.000 pessoas, enquanto as taxas de prevalência aumentaram de 15,8 para 56,5 a cada 100.000 pessoas. Para a população com falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs, a única alternativa terapêutica listada no ROL da ANS é o vedolizumabe.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>População (P): Pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNF alfa</p> <p>Intervenção (I): Stelara® (ustequimumabe)</p> <p>Comparação (C): Vedolizumabe ou placebo</p> <p>Desfechos (O):</p> <p><i>Desfechos primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Remissão • Resposta clínica • Segurança (eventos adversos) <p><i>Desfechos secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cicatrização da mucosa • Remissão histológica • Qualidade de vida • Uso de recursos <p>Tipos de estudos (S): Revisão sistemática de literatura com meta-análise e ensaios clínicos randomizados de fase III</p>	<p>População (P): Pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNF alfa</p> <p>Intervenção (I): Ustequimumabe (Stelara®)</p> <p>Comparação (C): Vedolizumabe</p> <p>Desfechos (O):</p> <p><i>Desfechos primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Remissão clínica • Resposta clínica • Eventos adversos graves <p><i>Desfechos secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cicatrização da mucosa • Remissão histológica • Qualidade de vida relacionada à saúde • Eventos adversos gerais <p>Tipos de estudos (S): Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados</p>

EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>Os resultados do estudo UNIFI de pacientes com RCU com falha ao tratamento convencional ou anti-TNF, demonstraram a superioridade de UST na indução da remissão clínica e resposta clínica versus placebo, com $p < 0,001$ para ambos os desfechos. O estudo de extensão do UNIFI de dois anos e o de três anos demonstrou uma taxa de remissão sintomática de 78,7% e 54,1% entre pacientes tratados com UST a cada 12 semanas (q12w) e de 83,2% e 56,3% com UST a cada oito semanas (q8w), respectivamente. As comparações indiretas foram predominantemente compostas por três ECRs de fase III (GEMINI 1, Motoya <i>et al</i> e UNIFI). Como nova evidência, em relação a submissão anterior, foi encontrado a meta-análise em rede de Lasa et al. 2022, que apresentou melhor qualidade metodológica entre as comparações indiretas encontradas, e foi considerada como melhor evidência disponível, e utilizada como fonte para avaliação da qualidade da evidência por meio do GRADE. Os resultados desta comparação indireta demonstram que na fase de indução de remissão clínica em pacientes previamente expostos a anti-TNF, UST foi significativamente superior a VDZ (OR: 6,47, IC 95%: 1,24 – 33,76). Além disso, o SUCRA de UST foi estimado em 88%, sendo o segundo mais eficaz (atrás apenas de tofacitinibe, SUCRA 92%), enquanto o SUCRA de VDZ foi de 27%. Também foi observada superioridade estatisticamente significativa a favor de UST (SUCRA 85%) para indução de cicatrização da mucosa, comparado a VDZ (OR: 3,09; IC95%: 1,31 – 7,27), que por sua vez apresentou SUCRA de 0,36 para este desfecho (Lasa et al. 2022). A confiança na evidência foi julgada como alta para ambas as estimativas de efeito, o que resulta em um grande aumento na chance de indução da remissão clínica parta UST comparado a VDZ. Além disso, apresenta alta probabilidade de que UST seja tão eficaz quanto VDZ na fase de manutenção e ao longo de um ano de tratamento (incluindo indução e manutenção, em modelo ajustado mimetizando estudos <i>treat-through</i>).</p>	<p>As evidências clínicas sobre a eficácia e segurança do ustequinumabe (UST) para o tratamento de adultos com RCU moderada a grave, em comparação com vedolizumabe (VDZ), foram provenientes de três revisões sistemáticas com meta-análise em rede – Burr et al. (2022), Lasa et al. (2022) e Panaccione et al. (2023). Não foram encontrados ensaios clínicos comparando estes medicamentos de forma direta.</p> <p>Em relação aos desfechos de eficácia entre pacientes previamente expostos a medicamentos biológicos ou a anti-TNFs, na fase de indução, as estimativas de efeito variaram de significativamente superior à ausência de diferenças do UST comparado ao VDZ para os desfechos de 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 <i>versus</i> VDZ e 0,95 (IC 95%: 0,84 a 1,08) para UST 130 mg <i>versus</i> VDZ em Burr el al. (2022) – e 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 <i>versus</i> VDZ e 0,93 (IC 95%: 0,77 a 1,11) para UST 130 mg <i>versus</i> VDZ em Burr el al. (2022) – com qualidade da evidência baixa. 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), e RR: 0,71 (IC 95%: 0,47 a 1,09) para UST 6 mg/kg <i>versus</i> VDZ e 0,91 (IC 95%: 0,61 a 1,38) para UST 130 mg <i>versus</i> VDZ, respectivamente (qualidade da evidência baixa).</p> <p>Na fase de manutenção, as evidências para a população de interesse foram todas provenientes de Panaccione et al. (2023). De modo geral, não houve diferenças entre os grupos para os desfechos de remissão clínica, resposta clínica e cicatrização da mucosa (qualidade da evidência baixa) – exceto para as comparações entre UST 12 semanas <i>versus</i> VDZ 8 semanas na remissão clínica (OR: 0,23 e ICr</p>

<p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20232000131_PTC - Revisão Sistemática – página 12 e 13].</p>	<p>95%: 0,05 a 0,96) e para UST 12 semanas <i>versus</i> VDZ 4 semanas (OR: 0,12 e ICr 95%: 0,02 a 0,59) ou UST 12 semanas <i>versus</i> VDZ 8 semanas (OR: 0,17 e ICr 95%: 0,04 a 0,68) na cicatrização da mucosa (qualidade da evidência moderada).</p> <p>Quanto aos desfechos de segurança, as revisões sistemáticas não reportaram resultados específicos para os pacientes com exposição prévia a biológicos ou anti-TNFs. Segundo Burr et al. (2022) e Panaccione et al. (2023), o perfil de segurança na população geral é semelhante para o ustequinumabe e o vedolizumabe nas fases de indução e manutenção da remissão (qualidade da evidência moderada).</p>
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
<p>O estudo de custo-utilidade apresentado pelo proponente mostrou um cenário de dominância (menor custo e maior efetividade) com o uso de ustequinumabe em comparação com vedolizumabe, na perspectiva da saúde suplementar. Por outro lado, as fragilidades nas evidências de superioridade clínica do tratamento proposto sugerem a necessidade de um cenário de custo-minimização. Nesse contexto, a correção de valores e doses não suporta mais a conclusão de custo incremental negativo, chegando a um custo incremental de R\$ 13.683,06 no horizonte de 50 anos. Para a manutenção da dominância seria necessária uma redução de preços e manutenção de longos horizontes temporais, equilibrando os custos incrementais positivos após o primeiro ano de uso do tratamento.</p>	
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>De R\$ 794.249,00 a R\$ 2.602.861,00 no primeiro ano, -R\$ 2.700.947,00 a R\$ 419.545,00 no quinto ano.</p> <p>Foi observada a necessidade de correção de valores, doses e participações de mercado.</p>	<p>De R\$ 1.718.674,73 a R\$ 3.901.633,22 no primeiro ano, R\$ 2.180.217,34 a R\$ 8.326.446,10 no quinto ano.</p> <p>Tais valores consideram ajustes de preços, doses e a variação de preço entre as apresentações de 90 e 130 mg de ustequinumabe.</p>
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>O ustequinumabe está recomendado para o tratamento da RCU moderada a grave pelas agências <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> (CADTH), <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (NICE), <i>Scottish Medicines Consortium</i> (SMC) e <i>Haute Autorité de santé</i> (HAS).</p>	<p>Além das agências de ATS apresentadas pelo proponente, foi incluída a recomendação do ustequinumabe para o tratamento da RCU moderada a grave pela <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC), com base em uma abordagem de custo-minimização.</p> <p>Adicionalmente, até o momento, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no</p>

	Sistema Único de Saúde (Conitec) não avaliou pedido de incorporação do ustequinumabe para tratamento da RCU. No relatório referente à atualização do PCDT, há considerações sugerindo efetividade limitada do ustequinumabe.
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Parecerista</i>
<p>O ustequinumabe é uma opção de tratamento eficaz e segura para pacientes com RCU moderada a grave que apresentam falha, refratariedade ou intolerância a anti-TNFs. Evidências de comparações indiretas indicam que o ustequinumabe é mais eficaz que o vedolizumabe na indução de remissão clínica e cicatrização da mucosa em curto prazo, bem como na manutenção da remissão em longo prazo (evidências de alta qualidade). Sua aprovação pela ANS ofereceria uma alternativa terapêutica ao vedolizumabe, reduzindo medidas mais invasivas, como a colectomia.</p>	<p>De modo geral, as evidências das três revisões sistemáticas com meta-análise em rede incluídas sugerem 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, houve 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). A qualidade das evidências pelo foi avaliada como moderada a baixa.</p> <p>Quanto à custo-utilidade, observa-se que são frágeis as evidências de superioridade clínica do tratamento proposto, sendo possível argumentar a necessidade de um cenário de custo-minimização. Nesse contexto, destaca-se que, ao serem propostos ajustes de valores e doses, a tecnologia só atinge seu equilíbrio de custo incremental com possíveis reduções de preço e adoção de um longo horizonte temporal, equilibrando os custos incrementais após o primeiro ano de uso do tratamento.</p> <p>No estudo de impacto orçamentário, foram conduzidos ajustes de valores, doses e de participação de mercado, sendo identificados como fatores determinantes do impacto incremental em 5 anos, que variou de R\$ 9 milhões a R\$ 12 milhões. Todos os cenários há a necessidade de adoção de valores equivalentes para o preço da apresentação de 90 e 130 mg de ustequinumabe. Sem essa garantia, pode-se estimar um impacto ainda maior, de aproximadamente R\$ 30 milhões em 5 anos.</p>

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Doenças inflamatórias intestinais (DIIs) são doenças crônicas, caracterizadas por um constante processo inflamatório crônico e idiopático a nível intestinal, compostas por duas doenças principais: Retocolite Ulcerativa (RCU) e Doença de Crohn (DC). As duas doenças apresentam diferentes características clínicas e fisiopatológicas, mas há grande sobreposição de características (2). As principais diferenças entre RCU e DC são seus fatores de risco e características clínicas, endoscópicas e histológicas. Enquanto a inflamação na DC é tipicamente transmural, na RCU observa-se maior acometimento na superfície da mucosa.

Os principais sintomas da RCU estão relacionados ao trato gastrointestinal: dor abdominal, diarreia e presença de sangue nas fezes (2). Seus sinais e sintomas dependem da extensão e gravidade da doença; por essa razão, sua apresentação é variável, podendo o diagnóstico ser confundido com gastroenterocolite infecciosa ou síndrome do cólon irritable nos quadros leves e insidiosos (3). Quando a atividade inflamatória é de moderada a grave, os sintomas são mais evidentes e o curso da doença é altamente debilitante, comprometendo as atividades de vida diária e laborais (4,5). Casos graves podem levar à internação hospitalar e, muitas vezes, cirurgias de emergência são necessárias para tratar complicações como perfuração ou megacólon tóxico (2). A RCU está também associada a um aumento do risco de câncer colorretal em cerca de 2% dos pacientes após 10 anos do diagnóstico, podendo evoluir para 20% após 30 anos de doença (6,7).

A doença evolui com um perfil que se alterna entre surtos, quando o paciente se encontra em fase de doença ativa com a presença de agudizações, e períodos de remissão, quando a doença está controlada (8). A RCU, além do acometimento específico do trato gastrointestinal, também está associada a manifestações extraintestinais como uveíte, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, sacroileíte, colangite esclerosante primária e psoríase, apresentando assim caráter sistêmico (2).

Em relação à apresentação clínica, os pacientes podem ser classificados conforme a localização e extensão da doença ao longo do intestino grosso pela classificação de Montreal, sendo: E1) proctite, com envolvimento limitado ao reto; E2) colite esquerda, limitada à porção do cólon distal à flexura; e, E3) pancolite, quando o envolvimento se estende proximal à flexura esplênica (9).

Atualmente, o escore mais utilizado no estadiamento de atividade (leve, moderada ou grave) na RCU é o escore de Mayo. O instrumento é empregado como um desfecho clínico validado em ensaios clínicos randomizados de RCU, sendo composto em sua versão completa por quatro domínios: 1) sangramento retal, 2) frequência de evacuação, 3) avaliação clínica, 4) achados endoscópicos. Cada domínio é pontuado de 0 a 3, totalizando um máximo de 12 pontos. O escore de 3 a 5 indica doença levemente ativa; de 6 a 10 pontos indica moderadamente ativa; e 11 ou 12 indica doença gravemente ativa. Ainda, existem duas versões simplificadas e validadas do escore de Mayo: o escore parcial de Mayo, que exclui o sub-escore endoscópico; e uma versão não invasiva de 6 pontos incluindo apenas os domínios sangramento retal e frequência de evacuações (11).

O diagnóstico da RCU é realizado a partir da história clínica do paciente, análises laboratoriais, exames endoscópicos e de imagem. Na avaliação clínica, costuma-se encontrar um histórico de diarreia sanguinolenta persistente, urgência retal ou tenesmo e dor abdominal intensa recidivantes, com períodos de maior e menor intensidade (4).

Para comprovação diagnóstica, o principal exame é a colonoscopia com biópsias da mucosa intestinal. O padrão observado na colonoscopia é uma inflamação contínua da mucosa intestinal a partir do reto, podendo acometer todo o intestino grosso, seguindo um padrão simétrico e circunferencial. Úlceras, erosões e friabilidade da mucosa são típicas podendo aparecer pseudopólipos em áreas em cicatrização (13,14). A histopatologia pode evidenciar a distorção da arquitetura, abscessos de cripta, erosões, ulcerações e infiltrado inflamatório crônico com a presença de neutrófilos e necrose (6) A análise das fezes ajuda a excluir etiologias infecciosas ou parasitárias e a apontar para uma causa inflamatória, nos casos de aumento da calprotectina fecal (6).

Apesar de toda a propedêutica, em aproximadamente 10% dos pacientes, o diagnóstico diferencial para RCU não é possível na fase inicial da apresentação, já que a doença pode ser inicialmente confundida com a DC (6). A determinação da extensão e atividade inflamatória da RCU é fundamental para a indicação terapêutica mais adequada. A remissão da doença por longos períodos dificilmente é mantida sem o tratamento adequado (apenas 20% dos pacientes têm os sintomas sob controle em dois anos, sem tratamento apropriado) (15).

As DIIs têm aumentado em prevalência ao redor do mundo, com variações por localização geográfica. Mundialmente, o número de pessoas com DIIs aumentou de 3,7 milhões de pessoas em 1990 para 6,8 milhões em 2017. Uma revisão sistemática de literatura (RSL) realizada por Kaplan et al. (2017) analisou a incidência e a prevalência das DIIs mundialmente (16). Os autores encontraram uma ampla

variação, de acordo com a região geográfica, observando, por exemplo, uma incidência de RCU >7,71/100.000 habitantes/ano no Norte da Europa e América do Norte e de 0,68/100.000 habitantes/ano no sudeste da Ásia (16).

Enquanto a América do Norte e Europa apresentam as maiores taxas de prevalência de RCU (156 a 291 casos por 100.000 pessoas), a prevalência na América Latina é de aproximadamente 12 casos por 100.000 habitantes. Um estudo epidemiológico realizado recentemente no Brasil mostrou que as DIIs têm apresentado um perfil semelhante a outros países, sendo mais prevalente em jovens adultos, com aumento na incidência, alta morbidade e gastos significativos para o sistema de saúde (19). No Brasil, a incidência de RCU variou de 1,86 a 3,09 /100.000 habitantes/ano, conforme demonstrado por outro estudo de Fróes et al., (2018) que observaram uma variação na incidência de +14,9% (IC 95%, 10,4 a 19,6), entre 1988 e 2012, indicando um aumento significativo na incidência (20). Gasparini et al. (2018) (4) realizou um estudo observacional, descritivo e transversal com o objetivo de avaliar a incidência e prevalência das DIIs em São Paulo, Brasil. No período entre 2012 e 2015, o autor observou uma taxa média de incidência anual das DIIs de 13,3 casos novos por 100.000 habitantes/ano (DC=6,14 casos novos/100.000 habitantes/ano; RCU=7,16 casos novos/100.000 habitantes/ano), incidência similar à observada nos Estados Unidos. A prevalência reportada para RCU foi de 28,3 por 100.000 habitantes.

No Brasil, um grande estudo de base populacional, conduzido com dados de 119.700 pacientes com RCU oriundos do sistema público de saúde, estimou aumento significativo na taxa de incidência de RCU entre 2012 e 2020 (5,7 para 6,9 a cada 100.000 pessoas), enquanto as taxas de prevalência aumentaram de 15,8 para 56,5 a cada 100.000 pessoas. As regiões mais particularmente prevalentes em RCU foram o Sudeste e Sul. Foi estimado que em 2020, aproximadamente 0,1% de toda a população do Brasil vive com uma DII, contribuindo para uma carga significativa da doença (21).

A doença impacta negativamente, de forma significativa, na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e satisfação dos pacientes. O impacto ocorre tanto em períodos de doença ativa quanto quiescente, sendo causado tanto pelo próprio curso da doença em si quanto pelo tratamento. A atividade da doença, associada a sangramento retal, diarreia e dor abdominal, é um dos fatores mais importantes para redução da QVRS. Além disso, é comum que pacientes relatem dificuldade para realizar seus afazeres rotineiros, dificuldade em frequentar a escola ou trabalho formal e participar de atividades de lazer. Sinais de fadiga e distúrbios do sono contribuem para o prejuízo na qualidade de vida, sobretudo no estado emocional, sendo frequente o relato de dificuldade para lidar com suas vidas pessoais, constrangimento e frustração. De fato, aproximadamente 80% dos pacientes relatam

que a doença os impede de levar uma vida normal (22). Um estudo brasileiro conduzido por Parra et al., (2019) (23) demonstrou que pacientes com RCU moderada a grave apresentam pior qualidade de vida, tanto no sub-escore físico quanto no sub-escore mental da escala SF-36, em relação a pacientes com RCU de atividade leve ou nenhuma atividade. A maioria dos pacientes apresentam dor/desconforto (78,7%), ansiedade/depressão (63,8%) e dificuldades para realizar atividades habituais (53,2%). Doença ativa, recidiva, gravidade da doença e uso de corticoideterapia também são fatores associados a menores escores em escalas de QVRS (23,24).

A RCU, por ser uma doença crônica, apresenta um custo considerável para os sistemas de saúde, e envolvem monitoramento rigoroso, internações repetidas, uso contínuo de terapia farmacológica e, frequentemente, tratamento cirúrgico (25). Os custos diretos relacionados ao tratamento também são significativos e progressivos à medida que a gravidade da doença aumenta (26).

Um estudo brasileiro publicado em 2018 (20) utilizou a base de dados do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) para avaliar a população que solicitou licença do trabalho entre os anos de 2010 e 2014. Este estudo mostrou que 15.277 de um total de 149,9 milhões de beneficiários eram portadores de DIIs e tiveram afastamento do trabalho relacionado à atividade da doença (CIDs K50 e K51). Nesse mesmo período, 12.007 novos benefícios foram solicitados para pacientes com DII, representando 0,05% do total de aproximadamente 25 milhões de contribuintes (20). Ainda, este estudo observou que a RCU associada à incapacidade temporária. Com relação aos gastos previdenciários, 0,01% dos pacientes com DIIs foram responsáveis por 1% de todos os gastos com auxílio-doença por qualquer causa no país (mais de U\$ 98 milhões em cinco anos) e destes gastos, 49% foram atribuídos à RCU. Além disso, os autores concluíram que as DIIs causam incapacidade permanente e contribuem para a aposentadoria precoce no país, onerando consideravelmente os cofres públicos e impactando significativamente os custos indiretos (20).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, páginas 19 a 27].

3.2. Tratamento recomendado

O tratamento da RCU tem como objetivo principal o controle precoce dos sintomas na fase aguda e a remissão da doença em longo prazo, atingindo remissão clínica livre de corticoide e, posteriormente, mantendo a remissão a longo prazo. O tratamento é baseado na gravidade, distribuição (proctite, colite esquerda ou pancolite) e padrão da doença, que inclui: frequência de recaída, curso da doença,

resposta farmacológica, efeitos colaterais de medicamentos e manifestações extra-intestinais. Atualmente, as opções convencionais de tratamento para RCU moderada a grave incluem aminossalicilatos orais ou tópicos, imunomoduladores e corticosteroides. Os aminossalicilatos são representados pela sulfassalazina e ácido 5 aminossalicílico (5-ASA ou mesalazina). Os imunossupressores são constituídos por medicamentos como as tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina (6-MP)), metotrexato e ciclosporina. Em relação aos corticosteróides, as opções incluem prednisona, metilprednisolona e hidrocortisona (27).

Após o controle da crise na fase aguda, geralmente é necessário um regime de manutenção, especialmente em pacientes com doença extensa ou recidivante. No cenário de manutenção a longo prazo, nem sempre os aminossalicilatos promovem controle adequado da inflamação e os corticoides são contraindicados como tratamento de manutenção. A associação de corticoides e imunomoduladores está relacionada ao aumento de infecções e de neoplasias pela redução da atividade imunológica sistêmica (13).

Na RCU ativa, inicia-se o tratamento farmacológico convencional à base de sulfassalazina oral ou 5-aminossalicilato (5-ASA). Esses são os medicamentos convencionais recomendados para a indução e manutenção da remissão da RCU nas formas leve e moderada (28).

Na RCU moderada a grave, os pacientes devem ser tratados inicialmente com corticoide via oral e aminossalicilato e, em pacientes com dependência de corticoide, início com imunossupressor. Em casos de falha terapêutica a imunossupressor (definido como dependência de corticoide apesar de dose adequada de azatioprina por ≥ 12 semanas), considera-se o uso de terapia imunobiológica com anti-TNF, anti-integrina ou inibidores da JAK. Para aqueles pacientes que não respondem à terapia convencional, apresentam eventos adversos (EAs) graves ou apresentam progressão da atividade inflamatória da doença, são introduzidos corticoides por via oral ou retal (29,30).

Para promover o controle da atividade inflamatória associada à RCU, desde 2010, as Diretrizes do *American College Of Gastroenterology* (ACG) (13) recomendam a terapia com anti-fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF alfa) para pacientes refratários ou dependentes de corticoides apesar de doses adequadas de imunomoduladores, ou que são intolerantes a esses medicamentos. Esta recomendação é corroborada por outras Diretrizes, como da *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) e da Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBC) (31).

A terapia biológica com anti-TNF alfa apresenta, de forma resumida, duas características importantes no manejo das DIIs: rapidez na indução da resposta clínica e eficácia na manutenção da remissão da doença. O infliximabe (IFX), primeiro medicamento biológico com indicação para o tratamento das DIIs, se mostrou eficaz em induzir resposta e remissão clínica e melhorar a qualidade de vida em pacientes com RCU moderada a grave (13,32). Nos anos seguintes, outros medicamentos biológicos bloqueadores da atividade do TNF-alfa similares ao IFX foram adicionados ao arsenal terapêutico: adalimumabe (ADA) e golimumabe (GOL).

Mais recentemente, foram incluídos no arsenal terapêutico da RCU medicamentos como anti-integrinas (vedolizumabe) e anti-interleucinas 12 e 23 (ustequinumabe – UST) (33). Destacam-se como opções para pacientes que apresentaram falha, intolerância ou perda de resposta a anti-TNF, que precisam alterar seu plano terapêutico para outro medicamento biológico com mecanismo de ação diferente.

Uma parcela significativa dos pacientes evolui com complicações, seja pela apresentação inicial grave da doença, seja pelo seu caráter crônico e recidivante e/ou controle inadequado da atividade inflamatória ao longo dos anos. Em relação às complicações crônicas, as indicações cirúrgicas mais comuns são as decorrentes de sangramento crônico e anemia, dor abdominal crônica e de difícil controle, disfunção absortiva do cólon e infecções recorrentes, além do aumento da incidência de câncer colorretal ao longo dos anos (2,8).

No Brasil, o percentual de pacientes submetidos à cirurgia mostra uma redução de 21,9% entre 1980-1999 para 5,8% entre 2016-2017 (36,37), sendo a proctocolectomia total com bolsa íleo-anal ou colostomia definitiva as principais técnicas utilizadas (38,39). Porém, os procedimentos cirúrgicos citados têm papel limitado e não são reconhecidos como terapias curativas para a doença, pois são cirurgias de ressecção do intestino e não tratam ou previnem as apresentações extraintestinais da RCU (2).

O Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB) recomenda a utilização de anti-TNFs (ADA, GOL ou IFX) em pacientes com RCU moderada a grave, refratários ou dependentes de corticoides. Sua atualização, em 2019, contempla a opção do uso de anti-integrina (VDZ) nas indicações de terapia biológica para RCU. A diretriz recomenda o IFX como terapia de resgate na doença fulminante (2). Além das diretrizes da SBC e do GEDIIB, existe ainda o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) para RCU, de 2020, que 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 (43).

Na população de pacientes previamente expostos a um anti-TNF que necessitam de outro medicamento, um agente biológico que atua por meio de outro mecanismo de ação é frequentemente indicado (47). No entanto, atualmente, a única alternativa terapêutica listada no ROL de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para esta população é o vedolizumabe.

Atualmente, o ROL prevê cobertura obrigatória do vedolizumabe para tratamento da RCU moderada a grave (escore completo de Mayo ≥ 6 ou escore endoscópico de Mayo ≥ 2) como terapia de indução e manutenção, após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia sistêmica convencional (44).

Nesse contexto, é proposta a cobertura obrigatória do ustequinumabe como terapia de indução e manutenção, para pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs, que atendam os seguintes critérios: escore completo de Mayo ≥ 6 ou escore endoscópico de Mayo ≥ 2 .

Essa diretriz de utilização (DUT) está harmonizada com a DUT número 65.7, sobre o uso de imunobiológicos na RCU moderada a grave, utilizando os mesmos escores específicos para a doença.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, páginas 28-36 e 39].

O PROPONENTE apresentou o fluxograma referente aos cenários atual e proposto para o tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave, após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs (Figura 1).

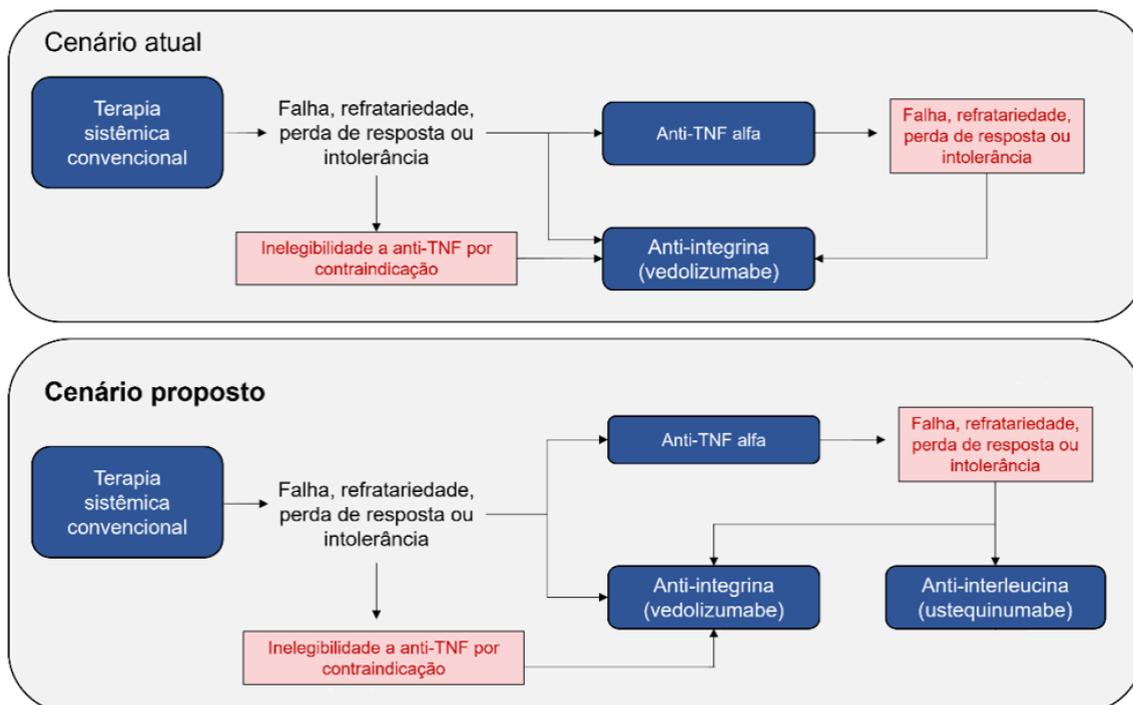


Figura 1. Cenário atual e cenário proposto para abordagem terapêutica na RCU moderada a grave em pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs.

[Figura transferida do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, página 40].

4. TECNOLOGIA

4.1. Descrição

O UST é um anticorpo humano, IgG1, que bloqueia a subunidade p40 compartilhada pela IL-12 e IL-23 e, assim, inibe a ligação ao seu receptor na superfície de células T, células natural killer (NK) e células apresentadoras de antígenos. Resumidamente, o UST reduz a ativação da resposta Th1 e Th17, vias fundamentais na patogênese da RCU (57,58).

É indicado para o tratamento de pacientes adultos com RCU 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 (56).

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, página 37].

4.2. Ficha técnica

Quadro 3. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Princípio ativo	Ustequimumabe
3	Nome comercial	Stelara®
4	Fabricante	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda
5	Detentor do registro	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda
6	Apresentação	<ul style="list-style-type: none"> • Solução injetável de Stelara® 45 mg/0,5 mL em embalagem com um frasco-ampola ou uma seringa preenchida. As seringas preenchidas possuem um dispositivo de proteção da agulha. • Solução injetável de Stelara® 90 mg/1,0 mL em embalagem com uma seringa preenchida. As seringas preenchidas possuem um dispositivo de proteção da agulha. • Solução injetável de Stelara® 130 mg/26 mL para infusão intravenosa em embalagem com um frasco-ampola. <p>[Fonte: Registro Anvisa (https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351630200200806/) e tabela CMED (https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/)]</p>
7	Indicação aprovada na Anvisa	<p><i>Psoríase em Placa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos: tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou

		<p>que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno (PUVA).</p> <ul style="list-style-type: none"> • População pediátrica: tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em crianças maiores de 6 anos e adolescentes, que estão inadequadamente controlados por, ou que são intolerantes a outras terapias sistêmicas ou fototerapia. <p><i>Artrite Psoriásica</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta ao tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARD) foi inadequada. <p><i>Doença de Crohn</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p><i>Colite Ulcerativa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de pacientes adultos com 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. <p>[Transcrição da indicação que consta em bula – (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363394)]</p>
8	<p>Indicação proposta pelo proponente</p>	<p>Pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs.</p>

9	<p>Posologia e forma de administração</p>	<p><i>Primeira dose</i></p> <p>Dose única administrada por via intravenosa, com base no peso corporal, a saber:</p> <table border="1" data-bbox="528 488 1377 656"> <thead> <tr> <th>Peso corpóreo do paciente no momento da aplicação</th> <th>Dose Recomendada^(a)</th> <th>Número de frasco-ampola de 130 mg de Stelara®</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 55 kg</td> <td>260 mg</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>> 55 kg a ≤ 85 kg</td> <td>390 mg</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>> 85 kg</td> <td>520 mg</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>^(a) Aproximadamente 6 mg/kg</p> <p><i>Doses subsequentes</i></p> <p>A primeira administração subcutânea de 90 mg de Stelara® deve ocorrer na Semana 8 após a dose intravenosa. Depois disso, recomenda-se a administração a cada 12 semanas.</p> <p>Os pacientes que não apresentarem resposta adequada nas 8 semanas após a primeira dose subcutânea, podem receber uma segunda dose subcutânea.</p> <p>Os pacientes que perderem a resposta na dosagem a cada 12 semanas podem se beneficiar de um aumento na frequência de dosagem a cada oito semanas.</p> <p>Os pacientes podem receber posteriormente a cada oito semanas ou a cada 12 semanas de acordo com o julgamento clínico.</p> <p>Deve-se considerar a interrupção do tratamento em pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico 16 semanas após a dose de indução IV ou 16 semanas após a mudança para a dose de manutenção a cada 8 semanas.</p> <p>[Transcrição da posologia e modo de usar conforme consta em bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363394)]</p>	Peso corpóreo do paciente no momento da aplicação	Dose Recomendada ^(a)	Número de frasco-ampola de 130 mg de Stelara®	≤ 55 kg	260 mg	2	> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3	> 85 kg	520 mg	4
Peso corpóreo do paciente no momento da aplicação	Dose Recomendada ^(a)	Número de frasco-ampola de 130 mg de Stelara®												
≤ 55 kg	260 mg	2												
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3												
> 85 kg	520 mg	4												
10	<p>Patente</p>	<p>A molécula do Stelara (ustequinumabe) possui depósito de pedido de patente internacional. O primeiro depósito internacional de patente [US2001/024720] foi realizado em 7 de agosto de 2001 nos Estados Unidos. A principal inovação apresentada pelo medicamento e em que</p>												

		<p>foi baseado o pedido de patente inclui “ANTICORPOS ANTI-IL-12, COMPOSIÇÕES, MÉTODOS E USOS”. A presente invenção refere-se a pelo menos um novo anticorpo de anti-IL-12, incluindo ácidos nucleicos isolados que codificam pelo menos um anticorpo de anti-IL-12, vetores, células hospedeiras, animais ou plantas transgênicas, e métodos de produção e uso deste, incluindo composições, métodos e dispositivos terapêuticos.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, páginas 15 e 16].</p> <p>No Brasil, o depósito de pedido nacional de patente (BR 11 2021 012973 1 A2) se deu em 20/12/2019, com publicação em 14/09/2021 e validade até 20/12/2039. Teve como país de prioridade unionista os Estados Unidos (nº 62/786,821 de 31/12/2018).</p> <p>[Fonte: Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI (https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=1617388&SearchParameter=USTEQUINUMABE%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=#)]</p>
11	Requisitos obrigatórios	<ul style="list-style-type: none"> • Investigação de tuberculose antes, durante e após o tratamento • Investigação do aparecimento de câncer de pele não-melanoma <p>Maiores detalhamentos são apresentados no item 13 da ficha técnica, referente a precauções em casos de infecções e malignidades.</p>
12	Contraindicações	<p>Hipersensibilidade grave ao UST ou a qualquer um dos excipientes.</p> <p>[Transcrição das contraindicações que constam na bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363394)]</p>
13	Precauções	<p><i>Infecções</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stelara® tem o potencial de aumentar o risco de infecções e reativar infecções latentes. Não deveria ser administrado a pacientes com infecção ativa clinicamente importante. Deve-se ter cautela em sua

	<p>indicação pacientes com infecção crônica ou história de infecção recorrente.</p> <ul style="list-style-type: none">• Antes de iniciar o tratamento, os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose. Stelara® não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. O tratamento de infecção de tuberculose latente deve ser iniciado antes de sua administração. A terapia antituberculose também deve ser considerada antes do início de Stelara® em pacientes com história pregressa de tuberculose latente ou ativa nos quais um curso adequado de tratamento não puder ser confirmado. Os pacientes que recebem Stelara® devem ser monitorados rigorosamente para sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento. <p><i>Malignidades</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Stelara® não foi estudado em pacientes com história de malignidade. Considerando que os agentes imunossupressores têm o potencial de aumentar o risco de malignidades, deve-se ter cautela na indicação de Stelara® para pacientes com história de malignidade, bem como na continuidade do seu uso por pacientes que desenvolverem uma malignidade.• Todos os pacientes, em particular aqueles com idade superior a 60 anos, com histórico de tratamento prolongado com imunossupressores ou aqueles com um histórico de tratamento PUVA (radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno), devem ser monitorados para o aparecimento de câncer de pele não-melanoma. <p><i>Reações de hipersensibilidade sistêmica e respiratória</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Na experiência de pós-comercialização, foram reportadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia e angioedema. Diante de reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade grave, deve ser instituída terapia adequada e a administração de Stelara® deve ser descontinuada.
--	--

	<ul style="list-style-type: none">• Foram reportados casos de alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica e pneumonia organizativa não infecciosa, com desfechos graves como insuficiência respiratória e hospitalização prolongada. Houve melhora após a descontinuação do umequinumabe e também, em alguns casos, administração de corticosteroides. <p><i>Imunizações</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais de microrganismos vivos não sejam administradas concomitantemente com Stelara® e precaução na vacinação de seus contatos domiciliares. <p><i>Imunossupressão</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Nos estudos em doença de Crohn e colite ulcerativa, a segurança ou eficácia de Stelara® não pareceram ser influenciadas com o uso concomitante de imunomoduladores [6-mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA), metotrexato (MTX)] ou corticosteroides. Deve-se ter cautela ao se considerar o uso concomitante de agentes imunossupressores e Stelara® ou quando há transição a partir de outros agentes biológicos. <p><i>Imunoterapia</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Stelara® não foi avaliado em pacientes que foram submetidos à imunoterapia para alergia. Stelara® pode afetar a imunoterapia para alergia. Recomenda-se precaução em pacientes recebendo ou que tenham recebido imunoterapia para doenças alérgicas especialmente para anafilaxia. <p><i>Crianças e outros grupos de risco</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Não foram conduzidos estudos específicos de Stelara® em pacientes pediátricos abaixo de 6 anos e em indivíduos com insuficiência hepática ou renal. <p><i>Gravidez, Lactação e Fertilidade</i></p> <ul style="list-style-type: none">• Não é conhecido se Stelara® pode causar danos fetais quando administrado a mulheres grávidas ou se pode afetar a capacidade de
--	--

		<p>reprodução. É recomendada sua indicação para mulheres grávidas somente se o benefício for claramente superior ao risco. As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Devido ao potencial de reações adversas de Stelara® em bebês em fase de amamentação, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o medicamento. <p><i>Geral</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • A tampa da agulha da seringa preenchida contém borracha natural seca (um derivado do látex), a qual pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex. <p>[Transcrição de advertências e precauções que constam em bula (https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=112363394)]</p>
14	<p>Eventos adversos</p>	<p><i>Reações adversas comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite. • Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaleia. • Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dor na orofaringe. • Distúrbios gastrointestinais: diarreia, náusea, vômito. • Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: prurido. • Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: lombalgia, mialgia, artralgia. • Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, eritema no local da aplicação, dor no local da aplicação. <p><i>Infecções</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • No período controlado dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, as taxas de infecções

		<p>geral e graves foram de 1,36 e 0,03 por paciente-ano no grupo tratado com o Stelara® e de 1,34 e 0,03 por paciente-ano de acompanhamento no grupo placebo, respectivamente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, as taxas de infecções geral e graves (pneumonia, abscesso anal, diverticulite, celulite, gastroenterite e infecção viral) foram de 0,91 e 0,02 por paciente-ano de acompanhamento no grupo tratado com Stelara®. <p><i>Malignidade</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • No período controlado dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, a incidência de malignidades, exceto câncer de pele não-melanoma, foi de 0,11 por 100 pacientes-anos no grupo tratado com o Stelara® e de 0,23 por 100 pacientes-anos de acompanhamento no grupo placebo. • A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,43 por 100 pacientes-anos entre os tratados com Stelara® e de 0,46 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para o grupo placebo.
--	--	--

Comentários gerais sobre a ficha técnica

O PROPONENTE detalhou as características de tecnologia na ficha técnica apresentada nas páginas 15 a 19 do dossiê de evidências clínicas (20232000131_PTC - Revisão Sistemática).

Além de validar tais informações, o PARECERISTA realizou complementações nos seguintes itens:

6. Apresentação: foram incluídas outras apresentações que constam no registro ANVISA e na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED), além da solução injetável 45 mg/0,5 mL em embalagem com uma seringa preenchida informada pelo PROPONENTE.

9. Posologia e forma de administração: foram citados os critérios propostos na bula para a interrupção do tratamento

10. *Patente*: o número do primeiro depósito internacional de patente informado pelo PROPONENTE como “US012/24720” foi ajustado para “US2001/024720”, de acordo com a *World Intellectual Property Organization* (WIPO) – disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2002012500&_cid=P10-LK7QFU-09751-1>. Adicionalmente, foram incluídas informações quanto ao pedido nacional de patente, conforme o Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) do Ministério da Economia.

11. *Requisitos obrigatórios*: incluiu-se a necessidade de investigação de tuberculose e câncer de pele não-melanoma, diante das precauções informadas na bula em casos de infecções e malignidades.

13. *Precauções*: foram incluídos aspectos relacionados a crianças e outros grupos de risco (indivíduos com insuficiência hepática ou renal), gravidez, lactação e fertilidade.

14. *Eventos adversos*: foram incluídos aspectos relacionados à ocorrência de infecções e malignidades.

5. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas¹ ou de parecer técnico-científico (PTC)².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

() Revisão sistemática.

(x) Parecer técnico-científico (PTC).

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese

Segundo o dossiê de evidências clínicas (20232000131_PTC - Revisão Sistemática), trata-se de um parecer técnico-científico (PTC).

Na seção 6, embora seja intitulada “Revisão sistemática da literatura”, o PROPONENTE reporta que o “objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança de Stelara® (ustequimumabe) no tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF alfa), em comparação com vedolizumabe.”

Também houve referência ao termo “PTC” nos itens sobre desfechos, síntese das revisões sistemáticas identificadas e avaliação da qualidade metodológica, bem como na apresentação, no resumo executivo e nas seções de introdução e discussão.

Por outro lado, no resumo executivo consta que “A revisão sistemática identificou sete estudos”. O PARECERISTA inferiu que o PROPONENTE se refere ao processo sistemático de busca e seleção das evidências científicas.

O PROPONENTE pesquisou por ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas que atendessem aos seus critérios de elegibilidade. Apesar de apresentar um relato sistematizado e abrangente das evidências clínicas encontradas, o presente PTC compreendeu uma revisão da literatura menos extensa e abrangente do que o requerido para revisões sistemáticas. Destaca-se a falta de busca pela literatura cinzenta e a exclusão de resumos de congressos e conferências científicas, por exemplo.

A escolha do PTC atende ao objetivo e metodologia empregada para a avaliação das evidências de eficácia e segurança da tecnologia proposta para inclusão no ROL da ANS, sendo este o tipo de síntese também considerado pelo PARECERISTA.

5.1. Pergunta estruturada

O uso do USTEQUINUMABE é eficaz/efetivo e seguro para pacientes com RETOCOLITE ULCERATIVA MODERADA A GRAVE, APÓS FALHA, REFRTARIEDADE, RECIDIVA OU INTOLERÂNCIA À TERAPIA COM ANTI-TNFs quando comparado ao VEDOLIZUMABE OU PLACEBO

Quadro 4. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e do parecerista)

Componente	Proponente	Parecerista
População	Pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNF alfa	Idem
Intervenção (tecnologia)	Ustequinumabe (Stelara®)	Idem
Comparador	Vedolizumabe ou placebo	Vedolizumabe
Desfechos (outcomes)	<p><i>Desfechos primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Remissão • Resposta clínica • Segurança (eventos adversos) <p><i>Desfechos secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cicatrização da mucosa • Remissão histológica • Qualidade de vida • Uso de recursos 	<p><i>Desfechos primários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Remissão clínica • Resposta clínica • Eventos adversos graves <p><i>Desfechos secundários:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cicatrização da mucosa • Remissão histológica • Qualidade de vida relacionada à saúde

		• Eventos adversos gerais
Tipo de estudo	Revisão sistemática de literatura com meta-análise e ensaios clínicos randomizados de fase III	Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

A pergunta de pesquisa formulada pelo PROPONENTE está alinhada ao pedido apresentado para inclusão do ustequinumabe no Rol da ANS, a saber: “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?”

Em relação aos componentes da pergunta estruturada segundo o acrônimo PICOS, os PARECERISTAS fizeram as seguintes alterações:

- Restrição do comparador ao vedolizumabe, tendo em vista que se trata do comparador disponível no âmbito da saúde suplementar para a indicação proposta.
- Inclusão de eventos adversos graves e eventos adversos gerais como desfechos primários e secundários, respectivamente. Em relação ao desfecho primário de remissão, priorizou-se a remissão clínica. Para o desfecho secundário de qualidade de vida, foi especificado tratar-se de qualidade de vida relacionada à saúde.
- Exclusão do recorte para revisões sistemáticas sem meta-análise, considerando que a realização de meta-análise não está relacionada à qualidade metodológica de uma revisão sistemática (depende de aspectos como o número de estudos incluídos e sua homogeneidade clínica e metodológica). Foi especificada a ênfase em evidências provenientes de ensaios clínicos randomizados (seja em revisões sistemáticas ou como estudos primários), sem delimitação da fase – com o intuito de se levantar todos os estudos relacionados.

5.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 5**.

Quadro 5. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e do parecerista)

Critérios	Proponente	Parecerista
Inclusão (PICOS)	<p>P: Pacientes com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNF</p> <p>I: Ustequinumabe</p> <p>C: Vedolizumabe ou placebo (comparação direta e/ou indireta)</p> <p>O: Os estudos deveriam relatar pelo menos um dos desfechos primários de interesse</p> <p>S: Ensaios clínicos randomizados (ECRs) de fase III e Revisão sistemática de literatura (RSLs) com metanálise de ECRs</p>	<p>P: Pacientes com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNF</p> <p>I: Ustequinumabe</p> <p>C: Vedolizumabe (comparação direta e/ou indireta)</p> <p>O: Os estudos deveriam relatar pelo menos um dos desfechos primários de interesse</p> <p>S: Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (sem ou com meta-análise – padrão ou em rede) e ensaios clínicos randomizados</p>
Exclusão (PICOS)	<ul style="list-style-type: none"> • Ensaios clínicos de fase I e II • Protocolos de pesquisa e/ou estudos com ausência de resultados utilizáveis • Artigos de revisão narrativa da literatura • Estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos • Resumos de Congressos e conferências científicas • Estudos analíticos observacionais prospectivos e retrospectivos • Publicações de análises <i>post hoc</i> • Estudos em subgrupos específicos (ex.: população asiática) • Estudos de farmacocinética e farmacodinâmica 	<p>Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Estudos de mundo real • Revisão sistemática de estudos de mundo real • Revisão sistemática sem meta-análise 	
Outros critérios	<ul style="list-style-type: none"> • Foram incluídas revisões sistemáticas com metanálise apresentando comparação indireta do ustequinumabe com o vedolizumabe ou placebo • Foram consideradas elegíveis publicações nos idiomas inglês, português ou espanhol • Resumos de congresso não foram considerados para inclusão • Não foram reportadas restrições relacionadas ao ano de publicação 	<ul style="list-style-type: none"> • Foram incluídas revisões sistemáticas com comparação indireta do ustequinumabe com o vedolizumabe • Foram excluídas publicações que não reportassem resultados específicos para ambos os medicamentos de interesse (ustequinumabe e vedolizumabe) ou sem as informações necessárias para a avaliação do risco de viés • Priorizou-se revisões sistemáticas de maior rigor metodológico e atualização das buscas • Não foram aplicadas restrições para data, idioma ou <i>status</i> da publicação

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão foram ajustados pelo PARECERISTA para alinhamento aos componentes da pergunta PICOS no que se refere ao comparador (especificamente o vedolizumabe, seja em comparação direta ou indireta) e ao tipo de estudo (incluindo revisões sistemáticas sem meta-análise e informando que, no caso de realização de meta-análise, seriam incluídas tanto a padrão quanto em rede).

No que se refere à exclusão, os critérios adotados pelo PROPONENTE abordam estudos com delineamentos diferentes dos elencados na PICOS, com exceção do apontamento da exclusão de resumos de congressos e conferências científicas. O PARECERISTA não adotou restrições, exceto aquelas que não contemplassem os componentes da PICOS.

Quanto aos anais de eventos científicos identificados na busca bibliográfica, embora não tenham sido excluídos *a priori*, a leitura dos resumos evidenciou a falta de informações para a avaliação do risco de viés e da data de atualização das buscas – essenciais para a seleção de revisões sistemáticas, conforme orientado pelas diretrizes metodológicas de elaboração de PTC².

O PROPONENTE incluiu publicações em inglês, português ou espanhol, independentemente do ano de publicação. Por outro lado, o PARECERISTA não utilizou restrições para data, idioma ou *status* da publicação.

Os demais critérios de elegibilidade empregados pelo PARECERISTA destacaram a inclusão de revisões sistemáticas com comparação indireta do ustequinumabe com o vedolizumabe (excluindo o comparador placebo), além de publicações que não reportassem especificamente resultados do tratamento com o ustequinumabe e o vedolizumabe ou com relato insuficiente para a avaliação do risco de viés. No caso de revisões sistemáticas com o mesmo escopo, priorizou-se aquela de maior rigor metodológico e atualização das buscas.

5.3. Busca por evidências

Quadro 6. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e do parecerista)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE, via Pubmed	Proponente	177 [17/04/2023]
	<p>((((("Colitis, Ulcerative"[MeSH Terms]) OR ("Idiopathic Proctocolitis"[Text Word])) OR ("Ulcerative Colitis"[Text Word])) OR ("Colitis Gravis"[Text Word])) OR ("Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type"[Text Word])) AND (((("Ustekinumab"[MeSH Terms]) OR ("Stelara"[Text Word])) OR ("CNTO 1275"[Text Word])) OR ("CNTO-1275"[Text Word]))</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, página 107].</p>	
	Parecerista	173 [20/07/2023]
	<p>(((Colitis, Ulcerative[MeSH Terms]) OR ((Colitis, Ulcerative) OR (Idiopathic Proctocolitis) OR (Ulcerative Colitis) OR (Colitis Gravis) OR (Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type))) AND ((Ustekinumab[MeSH Terms]) OR ((Stelara) OR (CNTO 1275) OR (CNTO-1275)))) AND (("vedolizumab"</p>	

	[Supplementary Concept]) OR ((Vedolizumab) OR (Entyvio) OR (MLN0002) OR (MLN02) OR (MLN-0002) OR (MLN-02)))) AND (((((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]) OR ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	
EMBASE	Proponente	200
	<ol style="list-style-type: none"> 1. ustekinumab.mp. 2. stelara.mp. 3. CNTO 1275.mp. 4. ulcerative colitis.mp. 5. ulcerative colitis/ 6. Idiopathic Proctocolitis.mp. 7. Ulcerative Colitis.mp. 8. Colitis Gravis.mp. 9. exp "randomized controlled trial"/ 10. exp "systematic review"/ 11. meta-analy:.mp. 12. 1 or 2 or 3 13. 4 or 5 or 6 or 7 or 8 14. 9 or 10 or 11 15. 12 and 13 and 14 16. limit 15 to embase <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, página 107].</p>	[17/04/2023]
	Parecerista	
	('ulcerative colitis'/exp OR 'ulcerative colitis' OR 'chronic ulcerative colitis' OR 'colitis ulcerativa' OR 'colitis ulcerosa' OR 'colitis ulcerosa chronica' OR 'colitis, mucosal' OR 'colitis, ulcerative' OR 'colitis, ulcerous' OR 'colon, chronic ulceration' OR 'histiocytic ulcerative colitis' OR 'mucosal colitis' OR 'ulcerative	

	<p>colorectitis' OR 'ulcerative procto colitis' OR 'ulcerative proctocolitis' OR 'ulcerous colitis') AND ('ustekinumab'/exp OR 'ustekinumab' OR 'abp 654' OR 'abp654' OR 'avt 04' OR 'avt04' OR 'bat 2206' OR 'bat2206' OR 'bfi 751' OR 'bfi751' OR 'bmab 1200' OR 'bmab1200' OR 'bow 090' OR 'bow090' OR 'cnto 1275' OR 'cnto1275' OR 'ct p43' OR 'ctp43' OR 'dmb 3115' OR 'dmb3115' OR 'eb 1004' OR 'eb1004' OR 'fyb 202' OR 'fyb202' OR 'monoclonal antibody cnto 1275' OR 'ons 3040' OR 'ons3040' OR 'pb 007' OR 'pb007' OR 'ro 723 3920' OR 'ro 7233920' OR 'ro7233920' OR 'sb 17' OR 'sb17' OR 'stelara' OR 'stellara') AND ('vedolizumab'/exp OR 'vedolizumab' OR 'entyvio' OR 'kynteles' OR 'ldp 02' OR 'ldp02' OR 'mln 0002' OR 'mln 02' OR 'mln 02 antibody' OR 'mln 02 monoclonal antibody' OR 'mln0002' OR 'mln02' OR 'mln02 antibody' OR 'mln02 monoclonal antibody' OR 'monoclonal antibody ldp 02' OR 'monoclonal antibody mln 02' OR 'pb 016' OR 'pb016' OR 'ro 7246311' OR 'ro7246311') AND (('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti OR 'selection criteria':ab,ti) AND review/it)) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND 'human'/exp))) OR (('randomized controlled trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'comparative study'/exp OR random*:ab,ti OR control*:ab,ti OR 'intervention study':ab,ti OR 'experimental study':ab,ti OR 'comparative study':ab,ti OR trial:ab,ti OR evaluat*:ab,ti OR 'before and after':ab,ti OR 'interrupted time series':ab,ti) NOT ('animal'/exp NOT 'human'/exp)))</p>	<p>869 [20/07/2023]</p>
<p>COCHRANE LIBRARY</p>	<p style="text-align: center;">Proponente</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Não realizada</p> <hr/> <p style="text-align: center;">Parecerista</p> <hr/> <p>#1 MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees #2 (Colitis, Ulcerative) OR (Ulcerative Colitis) OR (Colitis Gravis) OR (Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type) OR (Idiopathic Proctocolitis) #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees #5 (Ustekinumab) OR (Stelara) OR (CNTO-1275) OR (CNTO 1275) 1177</p>	<p style="text-align: center;">-</p> <hr/> <p style="text-align: center;">65 [20/07/2023]</p>

	<p>#6 #4 OR #5</p> <p>#7 (Vedolizumab) OR (Entyvio) OR (MLN0002) OR (MLN02) OR (MLN-0002) OR (MLN-02)</p> <p>#8 #3 AND #6 AND #7</p>	
CENTRAL	Proponente	19
	<p>#1 MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees</p> <p>#2 ("Idiopathic Proctocolitis"):ti,ab,kw OR ("Ulcerative Colitis"):ti,ab,kw OR ("Colitis Gravis"):ti,ab,kw OR ("Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type"):ti,ab,kw</p> <p>#3 MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees</p> <p>#4 ("Stelara"):ti,ab,kw OR ("CNTO 1275"):ti,ab,kw OR ("CNTO-1275"):ti,ab,kw</p> <p>#5 #1 OR #2</p> <p>#6 #3 OR #4</p> <p>#7 #5 AND #6</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, página 107].</p>	[17/04/2023]
	Parecerista	
	Incluída na busca realizada na <i>Cochrane Library</i>	
LILACS	Proponente	1
	<p>((mh:("Colite Ulcerativa"))) OR ("Colitis Ulcerosa") OR ("Colitis, Ulcerative") AND ((mh:("Ustekinumab")))</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, página 107].</p>	[17/04/2023]
	Parecerista	1
	<p>((mh:"Colite Ulcerativa") OR (Colite Ulcerativa) OR (Colitis, Ulcerative) OR (Colitis Ulcerosa) OR (Rectocolite hémorragique)) AND ((mh:"Ustekinumabe") OR (Ustekinumabe) OR (Ustekinumab) OR (Ustékinumab)) AND ((Vedolizumabe) OR (Vedolizumab))</p>	[20/07/2023]

Quadro 7. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e do parecerista)

Fonte	Proponente	Parecerista
<p>Busca manual (Lista de referências de estudos relevantes)</p>	<p>As buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas.</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, página 45].</p>	<p>Idem</p>
<p>Agências de ATS</p>	<p>Foram conduzidas buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde de renome e instituições com atividades correlatas e suas bases de dados.</p> <p>[Trecho transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, página 45].</p>	<p>Foram consultados os sítios eletrônicos de agências de ATS do Brasil e internacionais (Canadá, Inglaterra, Austrália, Escócia e França) – páginas 102 a 107 do RAC.</p>
<p>ClinicalTrials.gov</p>	<p>Busca não realizada pelo PROPONENTE.</p>	<p>(Colitis, Ulcerative) AND (Ustekinumab) AND (Vedolizumab) 12 referências [20/07/2023]</p>
<p>WHO/ICTRP</p>	<p>Busca não realizada pelo PROPONENTE.</p>	<p>(Colitis, Ulcerative) AND (Ustekinumab) AND (Vedolizumab) 12 referências [20/07/2023]</p>
<p>Opengrey</p>	<p>Busca não realizada pelo PROPONENTE.</p>	<p>(Colitis, Ulcerative) AND (Ustekinumab) AND (Vedolizumab) 0 referências [20/07/2023]</p>

<p>Anais de congresso</p>	<p>O PROPONENTE relata a exclusão de resumos.</p>	<p>A busca eletrônica recuperou publicações de anais de congresso indexadas nas bases de dados pesquisadas.</p> <p>Por outro lado, o PARECERISTA não realizou busca específica em anais de congressos.</p>
----------------------------------	---	--

<p>Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca</p>
<p>O PROPONENTE utilizou diferentes fontes de informações, apresentando as estratégias e data de realização das buscas nas bases eletrônicas. As agências de ATS consultadas não foram elencadas no relato dos aspectos metodológicos, contudo as recomendações encontradas são apresentadas na seção 8. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS (páginas 94-95 do arquivo “20232000131_PTC - Revisão Sistemática”).</p> <p>Além das fontes consideradas pelo PROPONENTE, o PARECERISTA incluiu a Cochare Library, tendo em vista sua relevância especialmente para o levantamento de revisões sistemáticas – uma vez que a CENTRAL tem como foco os ensaios clínicos. Todas as buscas foram atualizadas, empregando estratégias sensíveis e utilizando filtros validados para revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados para as buscas na Pubmed e Embase.</p> <p>Em relação à avaliação por outras agências de ATS, o PARECERISTA verificou a recomendação do governo australiano. Adicionalmente, foram consultadas bases de registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials e ICTRP) e literatura cinzenta (Opengrey). O PARECERISTA também não procurou especificamente por anais de eventos científicos, porém foram verificados resumos de trabalhos indexados nas bases consultadas.</p>

5.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 8. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e do parecerista)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Plataforma	Mendeley e Rayyan	Adequado	EndNote e Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores de modo independente	Adequado	Um revisor e confirmação por um segundo – na etapa das referências selecionadas para avaliação do texto completo
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Consenso
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Organização dos dados	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado o processo de extração dos dados. Recomenda-se dois revisores de forma independente.	Formulário padronizado em Microsoft Office Excel®
Revisores envolvidos	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado o processo de extração dos dados. Recomenda-se dois	Um revisor e confirmação por um segundo

		revisores de forma independente.	
Resolução divergências	Não informado	Não há informações sobre como foi realizado o processo de extração dos dados. Recomenda-se um terceiro revisor ou consenso.	Consenso

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
<p>O PROPONENTE não reportou informações sobre o processo de extração de dados dos estudos incluídos, no que se refere à organização dos dados, número de revisores envolvidos e forma de resolução das divergências.</p> <p>Conforme as diretrizes metodológicas de elaboração de PTC, a seleção dos estudos e extração de dados podem ser realizadas por um avaliador. Se possível, recomenda-se que essas etapas sejam feitas por dois avaliadores independentes, sendo as discordâncias resolvidas por consenso ou consulta a um terceiro avaliador.</p>

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

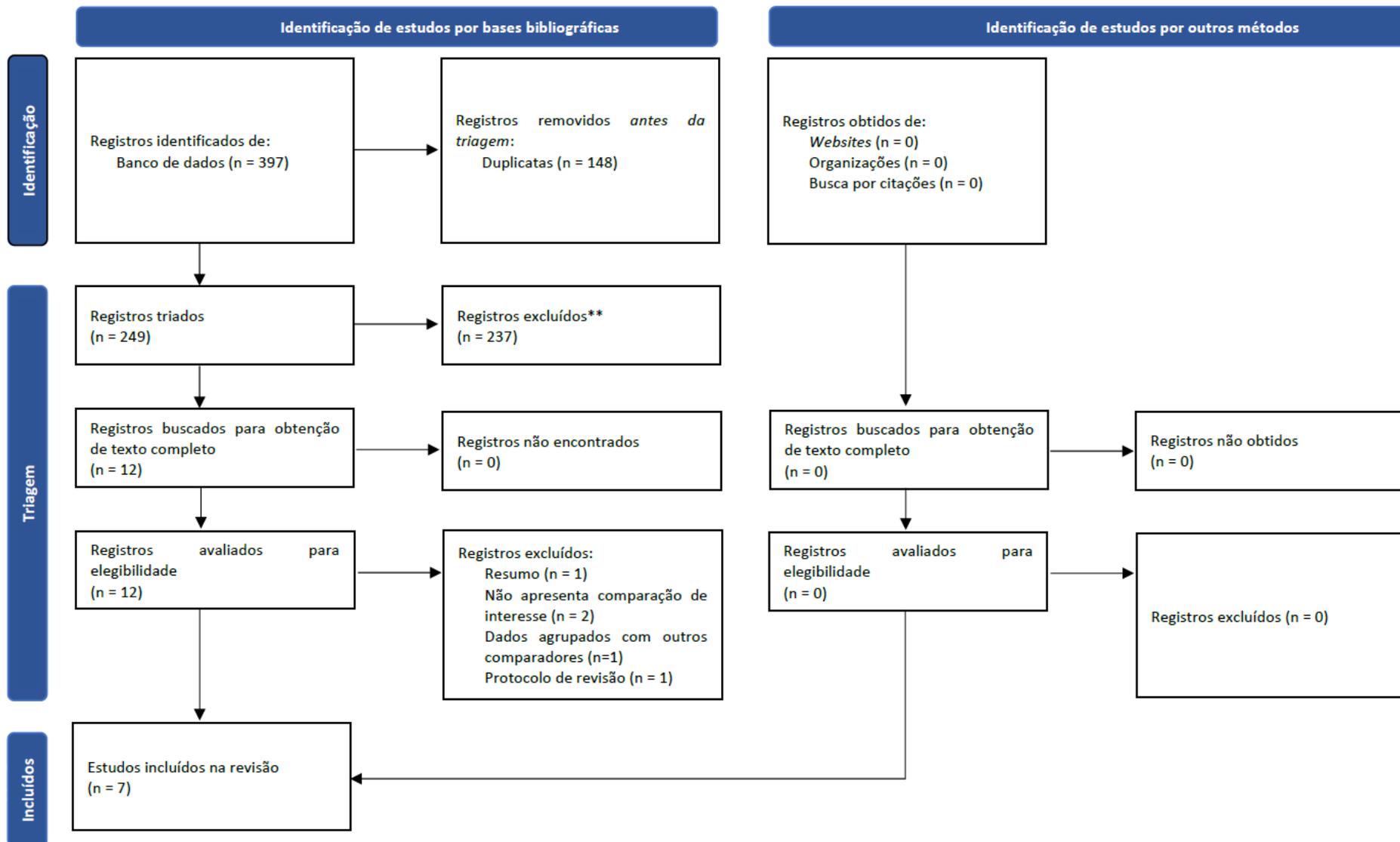
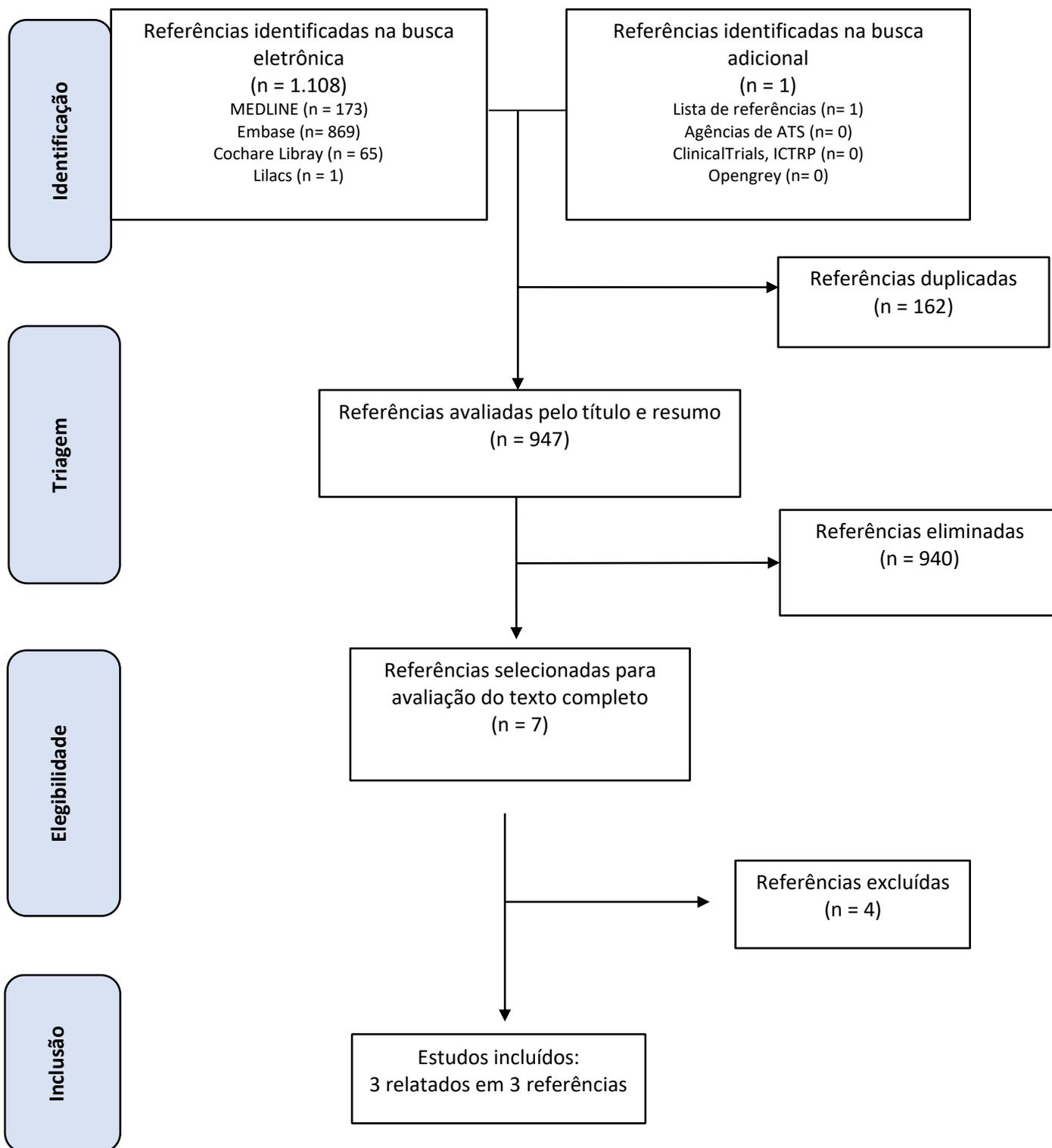


Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos, versão do PARECERISTA.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

O PROPONENTE apresentou adequadamente o fluxograma PRISMA referente ao processo de seleção dos estudos. Na fase da triagem, foram indicados dois asteriscos no campo dos registros excluídos, contudo não foi encontrada nota de rodapé indicando as respectivas observações.

As diferenças entre o fluxograma apresentado pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA se devem à atualização das buscas e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.

Quanto aos estudos incluídos pelo PROPONENTE, o PARECERISTA priorizou a inclusão da revisão sistemática de Lasa et al. (2022)³, tendo em vista que ela abrange o UNIFI e apresenta evidências de comparação indireta entre o uestequinumabe e vedolizumabe. Além disso, Lasa et al. (2022)³ possui maior rigor metodológico e atualização das buscas comparada a Jairath et al. (2021)⁴, Singh et al. (2020)⁵ e Welty et al. (2020)⁶ (01/07/2021 *versus* março/2020, 30/09/2019 e 28/03/2019, respectivamente).

Adicionalmente, o PARECERISTA incluiu a revisão sistemática de Panaccione et al. (2023)⁷. O estudo foi identificado nas buscas do PROPONENTE, porém excluído por se tratar de resumo de congresso⁸. A publicação do artigo na íntegra ocorreu posteriormente à data de realização das buscas pelo PROPONENTE. Este estudo agregou novas evidências devido ao método de análise de dados e à maior atualização das buscas (até 06/01/2022).

Ademais, a publicação de Burr et al. (2022)⁸ foi identificada pelo PARECERISTA por meio de busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos. Além de suas buscas bibliográficas compreenderem até outubro de 2021 (sendo mais recentes em relação a Lasa et al., 2022), esta revisão sistemática forneceu resultados específicos para a população com uso prévio de anti-TNF.

Quadro 9. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e do parecerista)

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
Panaccione et al., 2022 ⁹	Resumo de congresso
Saranghi et al., 2022 ¹⁰	Não apresenta comparação estatística indireta formal entre resultados de uestequinumabe e vedolizumabe

Ma et al., 2021 ¹¹	Protocolo de revisão
Rolston et al., 2021 ¹²	Dados dos estudos agrupados. Não separa os dados do placebo dos outros comparadores
Conforti et al., 2020 ¹³	Não apresenta comparação entre uestequinumabe e vedolizumabe
PARECERISTA	
Estudo	Razão para exclusão
Lu et al., 2023 ¹⁴	Revisão sistemática com buscas bibliográficas desatualizadas (até 02/11/20)
Jairath et al., 2021 ⁴	Revisão sistemática com buscas bibliográficas desatualizadas (até março/2020)
Singh et al., 2020 ⁵	Revisão sistemática com buscas bibliográficas desatualizadas (até 30/09/2019)
Welty et al., 2020 ⁶	Revisão sistemática com buscas bibliográficas desatualizadas (até 28/03/2019)

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
Os motivos informados para exclusão dos estudos pelo PROPONENTE estão alinhados aos critérios de elegibilidade adotados, cujas limitações já foram abordadas pelo PARECERISTA (páginas 34 e 35 do RAC).

Quadro 10. Estudos em andamento (versão do proponente e do parecerista)

PROponente	
Estudo	PICO
Nenhum	O PROPONENTE não realizou buscas por estudos em andamento.

PARECERISTA	
Estudo	PICO
Nenhum	Não foram encontrados estudos em andamento.

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<p>O PROPONENTE não menciona a busca ou inclusão de ensaios clínicos randomizados em andamento.</p> <p>É recomendada a pesquisa em bases de registros de ensaios clínicos, tendo em vista que foram incluídos estudos com esse delineamento. O PARECERISTA não encontrou registro de ensaios clínicos que atendessem a PICOS deste RAC no ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP.</p>

5.5. Resultados

5.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE incluiu sete publicações em seu PTC, correspondentes a cinco estudos: um ECR comparando ustekinumabe com placebo (estudo pivotal¹⁵ e de extensão^{16,17}) e quatro revisões sistemáticas com meta-análise, incluindo comparações indiretas do ustekinumabe com o vedoluzumabe³⁻⁶ (Quadro 11).

O PARECERISTA identificou três revisões sistemáticas que atenderam aos critérios de elegibilidade adotados neste RAC^{3,7,8} (Quadro 12), das quais duas não foram incluídas pelo PROPONENTE^{7,8}. O ECR¹⁵⁻¹⁷ não foi considerado separadamente, por estar contido nas revisões incluídas.

Quadro 11. Características dos estudos incluídos apresentadas pelo PROPONENTE.

Revisões sistemáticas

Autor, ano	Tipo de estudo	Estudos primários	População	Desfechos	Avaliação do risco de viés dos estudos individuais	Avaliação da qualidade da evidência	Classificação da qualidade metodológica (AMSTAR 2)*
Lasa et al., 2022 (68)	RSL com meta-análise frequentista em rede	UST: UNIFI VDZ: 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).	Indução: Remissão clínica Cicatrização da mucosa + Manutenção: Remissão clínica Remissão livre de corticóide Cicatrização da mucosa	RoB 2	GRADE-NMA	Alta**
Welty et al., 2020 (69)	RSL com meta-análise Bayesiana em rede	UST: UNIFI VDZ: GEMINI I, Motoya et al.	Pacientes com RCU ativa, que apresentaram falha na terapia convencional ou falha a biológicos.	Indução: Resposta clínica Cicatrização da mucosa Tratamento de 1 ano: Remissão clínica Resposta clínica	Centre for Reviews and Dissemination, University of York (resultado não relatado)	Não apresenta	Moderada**
Singh et al., 2020 (70)	RSL com meta-análise frequentista em rede	UST: UNIFI VDZ: GEMINI I, Motoya et al.	Pacientes adultos (>18 anos) com RCU moderada a grave (score de Mayo de 6 a 12 com sub-escore endoscópico de 2 ou 3)	Indução: Remissão clínica Cicatrização da mucosa Segurança + Manutenção: Remissão clínica Cicatrização da mucosa Segurança	Cochrane Risk of Bias Tool (RoB 1)	GRADE-NMA	Moderada**
Jairath et al., 2021 (71)	RSL com meta-análise Bayesiana em rede	UST: UNIFI VDZ: GEMINI I, Motoya et al., VISIBLE-1	Pacientes com RCU moderada a grave (definido com o score de Mayo de 6 a 12 e sub-score endoscópico ≥2).	Indução: Resposta clínica Remissão clínica Cicatrização da mucosa Segurança Manutenção: Resposta clínica Remissão clínica Segurança	Não apresenta	Não apresenta	Moderada**

Notas: † apenas população global, sem estratificação por exposição prévia a anti-TNF. * Avaliação completa da qualidade das revisões sistemáticas encontra-se na Tabela 15 deste dossiê; ** Uma interpretação contextualizada da qualidade metodológica das revisões, levando em consideração as reais implicações das limitações destes trabalhos em relação ao AMSTAR 2, é apresentada na Tabela 14.

Abreviações: UST: ustequinumabe; VDZ: vedolizumabe; RSL: revisão sistemática de literatura; SC: subcutâneo; IV: intravenoso; QXW: a cada X semanas; SUCRA: surface under the cumulative ranking; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; TNF: fator de necrose tumoral alfa; ECR: ensaio clínico randomizado;.

Ensaio clínico pivotal e estudos de extensão

Estudo, ano	Delimitações	Comparação	E/C	Média de idade e sexo masculino (%)	Duração média da doença; colite extensiva/pancolite (%)	Exposição prévia a agentes biológicos (%)	Definição e timing do desfecho principal
Sands, 2019 UNIFI (indução) (72)	ECR de fase III, multicêntrico, duplo-cego	UST 6 mg/kg vs. placebo	322/319	41 anos; 61%	8,1 anos; 47%	51,1%	<u>Remissão clínica</u> (MCS ≤ 2); 8 semanas (indução) 44 semanas (manutenção)
Sands, 2019 UNIFI (manutenção)(72)		UST 90 mg vs. placebo	176/175	41 anos; 57%	7,8 anos; 47%		
Panaccione, 2020 (67)	Avaliação de longo prazo dos pacientes do estudo de Sands 2019 (UNIFI) (72)	UST 90 mg vs. placebo	115/141/143	40,9 anos; 58,1%	-	44,1%	<u>Remissão clínica</u> (MCS ≤ 2); 92 semanas (manutenção)
Extensão do UNIFI		UST 90 mg vs. placebo	115/141/143	40,9 anos; 58,1%	-		
Abreu et al., (2022) (66)	Avaliação de longo prazo dos pacientes do estudo de Sands 2019 (UNIFI) (72)	UST 90 mg vs. placebo	115/141/143	40,9 anos; 58,1%	-	44,1%	<u>Remissão clínica</u> (MCS ≤ 2); 152 semanas (manutenção)
Extensão do UNIFI		UST 90 mg vs. placebo	115/141/143	40,9 anos; 58,1%	-		

Nota: UST: ustequinumabe; MCS: *Mayo Composite Score*;

Quadro 12. Características dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

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

ECRs: ensaios clínicos randomizados; RCU: retocolite ulcerativa; sem.: semana; SC: subcutâneo; IV: intravenoso.

¹ 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- α (Burr et al., 2021) ou biológicos (Lasa et al., 2022 e Panaccione et al., 2023), tendo em vista a PICOS de interesse.

² As três revisões sistemáticas realizaram meta-análise em rede incluindo diversos medicamentos para tratamento da doença em questão, sendo aqui priorizado o detalhamento das informações relacionadas ao ustequinumabe e ao vedolizumabe.

³ 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). Burr et al. (2022) não avaliaram a fase de manutenção.

⁴ 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.

⁵ 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.

⁶ 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*”).

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

Os estudos incluídos pelo PROPONENTE atenderam aos seus critérios de elegibilidade.

Destaca-se que o UNIFI (único ensaio clínico sobre o ustequinumabe para tratamento de RCU moderada a grave) já foi contemplado nas revisões sistemáticas incluídas pelo PROPONENTE. Considerando que apenas aqueles que responderam ao tratamento para indução da remissão seguiram para a fase de manutenção (ECR *withdraw*), os achados do UNIFI poderiam ser diferentes se todos os participantes entrassem no estudo de manutenção, independentemente da resposta terapêutica na fase de indução.

Das quatro revisões sistemáticas selecionadas pelo PROPONENTE, Jaraith et al. (2021)⁴, Singh et al. (2020)⁵ e Welty et al. (2020)⁶ possuem maiores preocupações devido ao menor rigor metodológico e atualização das buscas em relação à Lasa et al (2022)³ – por isso foram excluídas pelo PARECERISTA.

O PARECERISTA incluiu os estudos de Burr et al. (2022)⁸ e Panaccione et al. (2023)⁷, além de Lasa et al. (2022)³ – também considerado pelo PROPONENTE. Destacam-se as contribuições das revisões sistemáticas com meta-análise em rede, especialmente diante da ausência de ensaios clínicos de comparação direta dos tratamentos de interesse. Apesar de possuírem limitações quanto à qualidade metodológica e à confiança nas estimativas por desfecho, Burr et al. (2022)⁸, Panaccione et al. (2023)⁷ e Lasa et al. (2022)³ são os estudos de maior rigor metodológico e atualização das buscas, que reportam resultados comparando o ustequinumabe com o vedolizumabe no tratamento da RCU moderada a grave para a população previamente exposta a biológicos ou anti-TNFs.

Em relação ao tratamento com o ustequinumabe ou o vedolizumabe, três ECRs foram incluídos por Burr et al. (2022)⁸, Lasa et al. (2022)³ e Panaccione et al. (2023)⁷, a saber: UNIFI, GEMINI I e Motoya et al. Todos os respectivos ECRs investigaram pacientes *naïve* ou expostos previamente a medicamentos biológicos, foram controlados por placebo e apresentaram baixo risco de viés – conforme avaliado pela ferramenta da Cochrane.

Quanto aos resultados do VISIBLE 1 para o vedolizumabe, Panaccione et al. (2023)⁷ fizeram um recorte para a forma IV de 300 mg, enquanto Lasa et al. (2022)³ consideraram também a SC de 108 mg. Burr et al. (2022)⁸, por ter como foco a fase de indução, não incluíram o VISIBLE 1 – um ECR compreendendo a manutenção da remissão.

Ademais, Burr et al. (2022)⁸ e Lasa et al. (2022)³ incluíram também o VARSITY. Trata-se de um ECR que avaliou a eficácia e segurança do vedolizumabe comparado ao adalimumabe, com ênfase no tratamento de pacientes sem uso prévio de inibidores de TNF e com falha terapêutica aos tratamentos convencionais, além de não terem recebido vedolizumabe anteriormente. Na avaliação do risco de viés do VARSITY, Burr et al. (2022)⁸ e Lasa et al. (2022)³ reportaram a presença de viés devido a dados faltantes. Por outro lado, Panaccione et al. (2023)⁷ excluíram esse ECR devido à falta de dados para conduzir a imputação dos dados de eficácia de "*time-to-treatment*" (TT) para "*response-rate*" (RR).

Panaccione et al. (2023)⁷ e Lasa et al. (2022)³ reportaram desfechos de eficácia e segurança na indução e manutenção da remissão, enquanto Burr et al. (2022)⁸ avaliaram especificamente a fase de indução.

Quanto ao tratamento com o ustequinumabe e o vedolizumabe, o esquema para a indução da remissão foi o mesmo em Panaccione et al. (2023)⁷ e Lasa et al. (2022)³. Para a fase de manutenção, Panaccione et al. (2023)⁷ consideraram variações no intervalo entre as doses. Burr et al. (2022)⁸ não detalharam isso na pergunta PICO nem em seus critérios de elegibilidade.

No que se refere ao tempo de seguimento, Panaccione et al. (2023)⁷ incluíram resultados de desfechos após 6–10 semanas de tratamento de indução e/ou após pelo menos 40 semanas de tratamento de manutenção (para menor heterogeneidade dos dados). Burr et al. (2022)⁸ consideraram um período de pelo menos 6 meses. Já Lasa et al. (2022)³ não restringiram o tempo de seguimento dos estudos primários.

5.5.2 Resultados dos estudos incluídos

Os resultados foram reportados pelo PROPONENTE nas páginas 52 a 84 do dossiê de evidências clínicas submetido pelo PROPONENTE (20232000131_PTC - Revisão Sistemática). Apresentam-se predominantemente na forma narrativa, além de 11 figuras e quatro tabelas.

Os resultados por desfecho de eficácia e segurança reportados nos estudos incluídos pelo PARECERISTA são apresentados nos Quadros 13 e 14, respetivamente.

Quadro 13. Resultados, por desfecho de eficácia para pacientes previamente expostos a biológicos ou anti-TNFs, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Desfechos	Burr et al. (2022)	Lasa et al. (2022)	Panaccione et al. (2023)
Fase de indução	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"> • UST 6mg/kg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,93 (IC 95%: 0,82 – 1,06) • UST 130mg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,95 (IC 95%: 0,84 – 1,08) 	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"> • UST 6mg/kg: P-score: 0,74 • UST 130mg: P-score: 0,66 	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"> • UST 6mg/kg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,71 (IC 95%: 0,47 – 1,09) • UST 130mg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,91 (IC 95%: 0,61 – 1,38) 	NR	OR: 2,27 (ICr 95%: 0,81 – 6,48)
P-score/ SUCRA – UST	<ul style="list-style-type: none"> • UST 6mg/kg: P-score: 0,74 • UST 130mg: P-score: 0,47 	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"> • UST 6mg/kg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,89 (IC 95%: 0,74 – 1,08) • UST 130mg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,93 (IC 95%: 0,77 – 1,11) 	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"> • UST 6mg/kg: P-score: 0,69 • UST 130mg: P-score: 0,56 	SUCRA: 85%	SUCRA: 72% (análise de sensibilidade: 75%)
P-score/ SUCRA – VDZ	P-score: 0,31	SUCRA: 27%	SUCRA: 25% (análise de sensibilidade: 32%)

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

IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; OR: *odds ratio*; sem.: semana; SUCRA: *Surface Under the Cumulative Ranking curve*; UST: *ustequibumabe*; VDZ: *vedolizumabe*.

* Estatisticamente significativo.

¹ Não investigaram desfechos na fase de manutenção da remissão.

² Não reportaram resultados específicos para os pacientes previamente expostos a medicamentos biológicos na fase de manutenção da remissão.

Quadro 14. Resultados, por desfecho de segurança independentemente da exposição prévia a medicamentos biológicos ou anti-TNFs, dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

Desfechos	Burr et al. (2022) ^{1,2}	Lasa et al. (2022) ³	Panaccione et al. (2023) ²
Fase de indução	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"> • UST 6mg/kg <i>versus</i> VDZ: RR 0,83 (IC 95%: 0,36-1,90) • UST 130mg <i>versus</i> VDZ: RR 0,91 (IC 95%: 0,40-2,03) 	NR	OR: 0,78 (ICr 95%: 0,22 – 2,68)
P-score/ SUCRA – UST	<ul style="list-style-type: none"> • UST 6mg/kg: P-score: 0,74 • UST 130mg: P-score: 0,66 	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"> • UST 6mg/kg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,86 (IC 95%: 0,71-1,03) • UST 130mg <i>versus</i> VDZ: RR: 0,95 (IC 95%: 0,78-1,16) 	NR	OR: 1,31 (ICr 95%: 0,79 – 2,11)
P-score/ SUCRA – UST	<ul style="list-style-type: none"> • UST 6mg/kg: P-score: 0,75 • UST 130mg: P-score: 0,70 	NR	SUCRA: 44% (análise de sensibilidade: NR)
P-score/ SUCRA – VDZ	P-score: 0,66	NR	SUCRA: 80% (análise de sensibilidade: NR)
Fase de manutenção		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"> • UST 8 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem: OR: 1,40 (ICr 95%: 0,34 – 5,75) • UST 8 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem: OR:1,15 (ICr 95%: 0,32 – 3,79) • UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem: OR: 1,21 (ICr 95%: 0,29 – 5,04) • UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem: OR: 1,00 (ICr 95%: 0,27 – 3,37)
P-score/ SUCRA – UST	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> • UST 8 sem.: SUCRA: 49% (análise de sensibilidade: 44%) • UST 12 sem.: SUCRA: 57% (análise de sensibilidade: 22%)
P-score/ SUCRA – VDZ	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> • VDZ 4 sem: SUCRA: 68% (análise de sensibilidade: 42%) • VDZ 8 sem.: SUCRA: 57% (análise de sensibilidade: 51%)
<i>Eventos adversos gerais</i>	NR	NR	• UST 8 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem: OR: 1,04 (ICr 95%: 0,33 – 3,19)

			<ul style="list-style-type: none"> • UST 8 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem: OR: 0,88 (ICr 95%: 0,32 – 2,30) • UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem: OR: 0,68 (ICr 95%: 0,22 – 2,08) • UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem: OR: 0,57 (ICr 95%: 0,21 – 1,49)
P-score/ SUCRA – UST	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> • UST 8 sem.: SUCRA: 67% (análise de sensibilidade: 51%) • UST 12 sem.: SUCRA: 90% (análise de sensibilidade: 10%)
P-score/ SUCRA – VDZ	NR	NR	<ul style="list-style-type: none"> • VDZ 4 sem.: SUCRA: 70% (análise de sensibilidade: 83%) • VDZ 8 sem.: SUCRA: 58% (análise de sensibilidade: 74%)

ICr: intervalo de credibilidade; OR: *odds ratio*; sem.: semana; SUCRA: *Surface Under the Cumulative Ranking curve*; UST: *ustequibumabe*; VDZ: *vedolizumabe*.

¹ Não investigaram desfechos na fase de manutenção da remissão

² Não reportaram resultados de segurança específicos para os pacientes previamente expostos a medicamentos biológicos ou anti-TNFs.

³ Não reportaram resultados de segurança específicos para as fases de indução e manutenção da remissão.

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos

O PROPONENTE apresentou resultados de eficácia e segurança do ustequinumabe comparado ao placebo e ao vedolizumabe, incluindo achados encontrados nos ECR e nas revisões sistemáticas tanto para os participantes em geral quanto de acordo com a exposição prévia a medicamentos biológicos.

Tendo em vista a população contemplada na PICOS do presente RAC, o PARECERISTA priorizou o relato dos achados específicos para os pacientes com exposição prévia a biológicos ou anti-TNFs. Contudo, isso não foi possível para os resultados de eficácia apresentados por Lasa et al. (2022)³ na manutenção da remissão, nem para os desfechos de segurança nas fases de indução e manutenção da remissão, para os quais foram reportados nas revisões sistemáticas apenas os resultados para a população em geral, sem considerar sua exposição ou não a medicamentos biológicos ou anti-TNFs.

O PROPONENTE relatou que Lasa et al. (2022)³ apresentaram resultados para pacientes previamente expostos a anti-TNF. Contudo, trata-se da população exposta a medicamentos biológicos – portanto, não compreende especificamente o uso prévio de anti-TNFs, já que não exclui o vedolizumabe, por exemplo. Isto também se verifica em Panaccione et al. (2023)⁷. Portanto, apenas o estudo de Burr et al. (2022)⁸ reportou resultados específicos considerando os pacientes com exposição prévia a algum anti-TNF.

Em relação aos desfechos de eficácia entre pacientes previamente expostos a medicamentos biológicos, na fase de indução, as estimativas de efeito variaram de significativamente superior à ausência de diferenças do ustequinumabe comparado ao vedolizumabe para os desfechos de remissão clínica – OR: 6,47 (IC 95%: 1,24 a 33,76) em Lasa et al. (2022)³; OR: 1,82 (ICr 95%: 0,66 a 7,49) em Panaccione et al. (2023)⁷; 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)⁸ – e cicatrização da mucosa – OR: 3,09 (IC 95%: 1,31 a 7,27) em Lasa et al. (2022)³; OR: 3,02 (ICr 95%: 0,97 a 9,70) em Panaccione et al. (2023)⁷; 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)⁸. Segundo Panaccione et al. (2023)⁷ e Burr et al. (2022)⁸, não houve diferença entre os grupos avaliados no que se refere à resposta clínica – OR: 2,27 (ICr 95%: 0,81 a 6,48), e 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, respectivamente.

Na fase de manutenção, de modo geral, não houve diferenças entre os grupos para os desfechos de remissão clínica, resposta clínica e cicatrização da mucosa – exceto para as comparações entre UST

12 semanas *versus* VDZ 8 semanas na remissão clínica (OR: 0,23 e ICr 95%: 0,05 a 0,96) e para 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.

Os valores de P-score e SUCRA apresentados refletem esses achados de superioridade do ustequinumabe na fase de indução e do vedolizumabe na fase de manutenção da remissão.

Quanto aos 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.

Não foram reportados resultados compreendendo os desfechos de qualidade de vida relacionada à saúde e remissão histológica.

5.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 15. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
Ferramenta	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (versão 2.0), AMSTAR-2	Adequado	AMSTAR-2
Revisores envolvidos	Foi apresentada a classificação de risco de viés conduzida pelos próprios autores da presente submissão, bem como as classificações relatadas nas revisões sistemáticas publicadas e nas avaliações técnico-científicas de agências internacionais	Não está claro o número de revisores envolvidos na avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE	Um revisor e confirmação por um segundo
Resolução divergências	Não informado	Não está claro como se deu a resolução de divergências na avaliação do risco de viés	Um revisor e confirmação

		ou qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE	por um segundo
--	--	---	----------------

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Sem comentários adicionais

Quadro 16. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE

Revisões sistemáticas

Questões	Singh, 2020	Welty, 2020	Jairath, 2021	Lasa, 2022
1. As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão incluíram os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim
2. Há declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da condução da revisão e justificou qualquer alteração no protocolo?*	Sim	Sim	Não	Sim
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim
4. Os autores da revisão utilizaram uma estratégia abrangente da literatura?*	Sim	Sim	Sim	Sim
5. Os autores da revisão realizaram a seleção dos estudos em duplicata?	Sim	Sim	Sim	Sim
6. Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Não específico	Não	Sim
7. Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões?*	Não	Não	Sim	Não
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes?	Sim	Sim	Sim	Sim
9. Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés nos estudos individuais incluídos na revisão?*	Sim	Não	Sim	Sim
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim	Não	Sim
11. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação de resultados?*	Não	Sim	Sim	Sim
12. Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Não	Não	Sim
13. Os autores da revisão levaram em conta o risco de viés dos estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão?*	Sim	Não	Não	Sim
14. Os autores da revisão forneceram na discussão uma explicação satisfatória para qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim
15. Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma adequada investigação do viés de publicação e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?*	Sim	Não	Não	Sim
16. Os autores da revisão relataram qualquer potencial fonte de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que eles receberam para condução da revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim
Qualidade metodológica da revisão sistemática	Moderada	Moderada	Moderada	Alta

* Domínios críticos, conforme descrito nos métodos.

Ensaio clínico (UNIFI)

Domínio 1: Risco de viés no processo de randomização

Questões	Comentários	Respostas
1.1 A sequência de alocação dos participantes foi aleatória ?	Alocação foi realizada de forma aleatória, e a geração da sequência aleatória foi realizada centralmente e portanto mantida em sigilo até os participantes serem alocados aos seus respectivos grupos de tratamento.	<u>S</u>
1.2 Foi mantido o sigilo de alocação dos participantes até eles serem recrutados e alocados para as intervenções?	<p><i>"Treatment allocation of this study will be performed using a centralized IWRS"</i></p> <p><i>"At each call to the IWRS for a treatment allocation, the IWRS will assign a treatment code that will dictate the treatment assignment and matching study agent kit for each subject. The requestor must use his or her own personal identification number when contacting the IWRS."</i></p> <p><i>"patients were randomly assigned, in a 1:1:1 ratio, to receive a single intravenous infusion of 130 mg of ustekinumab, a weight-range-based dose that approximated 6 mg of ustekinumab per kilogram of body weight, or placebo. Randomization was performed with the use of permuted blocks, with stratification according to status with respect to previous treatment failure with biologic agents (yes or no) and geographic region (eastern Europe, Asia, or rest of world)."</i></p>	<u>S</u>
1.3 As diferenças na linha de base entre os grupos de intervenção sugeriram um problema com o processo de randomização?	Os grupos apresentaram características similares entre si na linha de base, não sugerindo que houve algum problema no processo de aleatorização.	<u>N</u>
Julgamento do risco de viés		Baixo risco de viés

Domínio 2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas

Questões	Comentários	Respostas
2.1. Os participantes tinham conhecimento em relação as intervenções fornecidas a eles durante o estudo?	Os participantes e os investigadores estavam mascarados para a intervenção alocada a cada paciente.	<u>N</u>
2.2. Os cuidadores ou pessoas que estavam entregando as intervenções tinham conhecimento em relação as intervenções fornecidas aos participantes durante o estudo?	<i>"The sponsor will be blinded to maintenance treatment assignment until after the Week 44 database lock has occurred. Treatment assignment blinding will be maintained for investigative sites, site monitors, and subjects participating in this protocol until the Week 44 analyses for the maintenance study have been completed. To maintain the study blind, the study agent container will have a label containing the study name, medication number, and reference number. A tear-off label is designed to be separated from the study agent container, and attached to the subject's source documents. The label will not identify the study agent in the container. The medication number will be entered in the case report form (CRF) when the drug is dispensed. The study agents will be identical in appearance and packaging."</i>	<u>N</u>
2.3. Se as perguntas 2.1 e 2.2 foram respondidas como Sim, parcialmente ou nenhuma informação: Os desvios da intervenção pretendida surgiu devido ao contexto de estudo?		NA
2.4 Se a pergunta 2.3 foi respondida como Sim/ Parcialmente Sim: Os desvios provavelmente afetaram o desfecho?		NA
2.5. Se a pergunta 2.4 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim: Os desvios da intervenção pretendida foram balanceados entre os grupos?		NA
2.6 Foi utilizada uma análise apropriada para estimar o efeito da intervenção alocada?	Os autores conduziram análises por intenção de tratar. <i>"Unless otherwise specified, all efficacy analyses will be based on the intent-to-treat (ITT) principle. Therefore, subjects will be analyzed according to the treatment group to which they were assigned regardless of the treatment they actually received."</i>	<u>S</u>
2.7 Se a pergunta 2.6 foi respondida como Não/Parcialmente Não/Nenhuma informação: Existiu potencial para um impacto substancial no resultado da falha de analisar os participantes no grupo em que foram randomizados?		NA
Julgamento do risco de viés		Baixo risco de viés

Domínio 3: Risco de viés devido a dados faltantes do desfecho

Questões	Comentários	Respostas
3.1 Os dados para esse desfecho estão disponíveis para todos ou quase todos os participantes randomizados?	Sim, os dados estavam disponíveis para praticamente todos os participantes originalmente aleatorizados (taxa de descontinuação de 5,82% na fase de indução e 5,54% na fase de manutenção).	S
3.2 Se a pergunta 3.1 foi respondida como Não/Parcialmente não/Nenhuma informação: Existe evidência que o resultado não foi enviesado pelos dados faltantes do desfecho?	Não se aplica, pois a taxa de perda não foi importante. De todo modo, é válido destacar que as perdas foram em proporção similar entre os grupos e por razões similares.	NA
3.3 Se a pergunta 3.2 foi respondida como Não/Parcialmente não: A perda de dados do desfecho poderia depender de seu valor verdadeiro?		NA
3.4 Se a pergunta 3.3 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim ou Nenhuma informação: É provável que a perda de dados do desfecho dependa do seu valor verdadeiro?		NA
Julgamento do risco de viés		Baixo risco de viés

Domínio 4: Risco de viés na mensuração do desfecho

Questões	Comentários	Respostas
4.1 O método de mensuração do desfecho foi inapropriado?	O método de aferição dos desfechos de interesse (remissão clínica, resposta clínica e cicatrização da mucosa) não foram inapropriados. As definições utilizadas são amplamente empregadas na pesquisa de retocolite ulcerativa e doença de Crohn, e endossadas pelo FDA e agências internacionais como desfechos clinicamente importantes.	N
4.2 A mensuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	A aferição dos desfechos não poderiam ter sido diferente entre os grupos, visto que os mesmos métodos de aferição foram utilizados em todos os grupos, conforme descrito em protocolo previamente registrado. Além disso, não houve mais oportunidade para aferição dos desfechos em nenhum grupo em particular, visto que os desfechos foram avaliados em momentos do tempo pré-definidos em protocolo, evitando assim viés de detecção diagnóstica.	N
4.3 Se as respostas 4.1. e 4.2 foram respondidas como Não/Parcialmente Não/Nenhuma informação: Os avaliadores do desfecho estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	Os aferidores dos desfechos não estavam cientes de qual tratamento cada participante recebeu, visto que os investigadores foram cegados	N
4.4 Se a resposta 4.3 foi respondida como Sim/Parcialmente Sim/Nenhuma informação: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		NA
4.5 Se a pergunta 4.4. foi respondida como Sim/Parcialmente Sim/Nenhuma informação: É provável que a avaliação do desfecho foi influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?		NA
Julgamento do risco de viés		Baixo risco de viés

Domínio 5: Risco de viés na seleção do resultado reportado

Questões	Comentários	Respostas
5.1 Os dados que produziram o resultado foram analisados de acordo com o plano de análise pré – especificado, o qual foi finalizado antes dos dados não cegos dos desfechos estarem disponíveis para análise?	A análise dos dados que produziram os resultados relatados foram conduzidas de acordo com um plano de análise previamente registrado publicamente antes da quebra de cegamento e abertura do banco de dados.	Y
O resultado numérico avaliado provavelmente foi selecionado, baseado nos resultados de...		
5.2. ...múltiplas mensurações elegíveis (ex. escalas, definições, pontos do seguimento) do desfecho dentro do domínio desfecho?	O resultado não foi escolhido dentre várias formas diferentes de aferir o desfecho de interesse. A escala, definição e pontos no tempo foram todas definidas em protocolo previamente registrado. Não há possibilidade de que a definição de remissão clínica, resposta clínica ou cicatrização da mucosa tenham sido influenciadas pelo conhecimento do resultado.	N
5.3 ...múltiplas análises elegíveis do dado?	O resultado relatado foi analisado de acordo com método previamente definido em protocolo: <i>“For dichotomous endpoints, the comparison between each ustekinumab treatment group and the placebo group will be conducted using a 2-sided CMH chi-square test stratified by biologic failure status and region.”</i>	N
Julgamento do risco de viés		Julgamento do risco de viés

Risco geral de viés

Julgamento do risco de viés		Julgamento do risco de viés
-----------------------------	--	-----------------------------

Quadro 17. Qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTA.

AMSTAR-2	Burr et al. (2022)	Lasa et al. (2022)	Panaccione et al. (2023)
1. As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO?	Sim <i>Justificativa: A pergunta de pesquisa contempla todos os componentes do acrônimo PICOS e está alinhada aos critérios de inclusão empregados pelos revisores.</i>	Sim <i>Justificativa: A pergunta de pesquisa contempla todos os componentes do acrônimo PICOS e está alinhada aos critérios de inclusão empregados pelos revisores.</i>	Sim <i>Justificativa: A pergunta de pesquisa contempla todos os componentes do acrônimo PICOS e está alinhada aos critérios de inclusão empregados pelos revisores.</i>
2. O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Não <i>Justificativa: Não há informações quanto ao protocolo da revisão sistemática.</i>	Sim <i>Justificativa: O protocolo foi registrado no PROSPERO (CRD42021225329) e as alterações foram justificadas.</i>	Sim <i>Justificativa: O protocolo foi registrado no PROSPERO (CRD42021278578) e as alterações foram justificadas.</i>
3. Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim <i>Justificativa: Foram incluídos ECR.</i>	Sim <i>Justificativa: Foram incluídos ECR fase 3</i>	Sim <i>Justificativa: Foram incluídos ECR duplo cego, fase ≥3.</i>
4. Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Sim <i>Justificativa: Foram conduzidas buscas em bases de dados eletrônicas, além da consulta a anais de eventos científicos listas de referências dos artigos incluídos. Contudo, foi apresentada uma estratégia de busca única no corpo do artigo, sem evidenciar cuidados no emprego do vocabulário controlado ou outras particularidades para condução de buscas conforme base consultada.</i>	Sim <i>Justificativa: Foram conduzidas buscas em bases de dados eletrônicas, além da consulta a anais de eventos científicos listas de referências dos artigos incluídos. Contudo, foi apresentada uma estratégia de busca única no corpo do artigo, sem evidenciar cuidados no emprego do vocabulário controlado ou outras particularidades para condução de buscas conforme base consultada.</i>	Sim <i>Justificativa: Foram conduzidas buscas sensíveis em bases de dados eletrônicas, além da consulta a anais de eventos científicos listas de referências dos artigos incluídos. O detalhamento da estratégia de busca foi apresentado no material suplementar.</i>
5. Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim <i>Justificativa: A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores.</i>	Sim <i>Justificativa: A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores e</i>	Sim <i>Justificativa: A seleção dos estudos foi realizada de forma independente por dois revisores.</i>

		<i>discordâncias resolvidas por meio de consulta a um terceiro revisor.</i>	
6. Os autores da revisão executaram a extração de dados em duplicata?	Sim <i>Justificativa: A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois revisores e discordâncias resolvidas por meio de discussão entre os quatro autores.</i>	Sim <i>Justificativa: A extração de dados dos estudos incluídos foi realizada por dois revisores.</i>	Não informado <i>Justificativa: Os autores relatam que os dados foram coletados em uma planilha Excel, detalhando as variáveis consideradas. Na sequência reportam que a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos se deu de forma independente por dois revisores. Porém não está claro se a extração de dados também foi realizada em duplicata.</i>
7. Os autores da revisão forneceram uma lista de estudos excluídos e justificaram as exclusões?	Não <i>Justificativa: Não é apresentada a lista de estudos excluídos com os motivos para suas respectivas exclusões.</i>	Não <i>Justificativa: Não é apresentada a lista de estudos excluídos com os motivos para suas respectivas exclusões.</i>	Não <i>Justificativa: Não é apresentada a lista de estudos excluídos com os motivos para suas respectivas exclusões.</i>
8. Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram as características dos estudos incluídos referentes à população, intervenção, comparador, desfechos e desenho.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram as características dos estudos incluídos referentes à população, intervenção, comparador, desfechos e desenho.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores apresentaram as características dos estudos incluídos referentes à população, intervenção, comparador, desfechos e desenho.</i>
9. Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim <i>Justificativa: O risco de viés dos ECR incluídos foi avaliado de forma independente por dois revisores, com emprego da ferramenta de risco de viés da Cochrane.</i>	Sim <i>Justificativa: O risco de viés dos ECR incluídos foi avaliado de forma independente por dois revisores, com emprego da ferramenta de risco de viés da Cochrane (versão 2.0).</i>	Sim <i>Justificativa: O risco de viés dos ECR incluídos foi avaliado de forma independente por dois revisores, com emprego da ferramenta de risco de viés da Cochrane (versão 2.0).</i>
10. Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não <i>Justificativa: Embora contemple estudos das outras revisões sistemáticas, os autores não reportaram suas fontes de financiamento.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores informaram que todos os estudos foram financiados pela indústria.</i>	Sim <i>Justificativa: Os autores informaram que todos os estudos foram financiados pela indústria.</i>
11. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão usaram	Sim	Sim	Sim

métodos apropriados para combinação estatística de resultados?	<i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos resultados, incluindo o tipo de modelo, a investigação de heterogeneidade e a correlação entre evidências diretas e indiretas em toda a rede.</i>	<i>Justificativa: Os autores apresentaram os métodos para sumarização estatística dos resultados, incluindo o tipo de modelo e investigação de heterogeneidade.</i>	<i>Justificativa: Os autores informaram os métodos para imputação e análise dos dados na seção de metodologia e no material suplementar, incluindo análise de sensibilidade.</i>
12. Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés dos estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou outra síntese de evidência?	Não <i>Justificativa: Os estudos incluídos predominantemente apresentaram baixo risco de viés nos domínios avaliados pela ferramenta da Cochrane. Contudo, não foi especificamente investigado se o risco de viés teve impacto nas estimativas de efeito.</i>	Sim <i>Justificativa: Tendo em vista a avaliação pela Rob 2.0, não há preocupações sobre os resultados da meta-análise decorrentes do risco de viés dos estudos primários incluídos.</i>	Sim <i>Justificativa: Tendo em vista a avaliação pela Rob 2.0, não há preocupações sobre os resultados da meta-análise decorrentes do risco de viés dos estudos primários incluídos.</i>
13. Os autores da revisão levaram em consideração o RoB em estudos primários ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim <i>Justificativa: Os autores destacaram que os estudos apresentaram limitações metodológicas, podendo influenciar nas estimativas de efeito.</i>	Sim <i>Justificativa: Tendo em vista a avaliação pela Rob 2.0, não há preocupações sobre os resultados da meta-análise decorrentes do risco de viés dos estudos primários incluídos.</i>	Sim <i>Justificativa: Tendo em vista a avaliação pela Rob 2.0, não há preocupações sobre os resultados da meta-análise decorrentes do risco de viés dos estudos primários incluídos.</i>
14. Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória para, e discussão de, qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim <i>Justificativa: Foram avaliadas a heterogeneidade estatística e as diferenças entre os resultados encontrados nas comparações diretas e indiretas, sendo as limitações apresentadas na discussão.</i>	Não <i>Justificativa: Para as comparações diretas, foram apresentadas medidas estatísticas de heterogeneidade a partir do teste do chi-quadrado, I² e tau-quadrado, sendo considerada heterogeneidade substancial um I² > 50%. Por outro lado, além da heterogeneidade estatística, é importante abordar preocupações relacionadas à heterogeneidade metodológica, tais como diferenças na dose e frequência de uso dos medicamentos e no tempo de seguimento. Tais aspectos mostram-se críticos no contexto de meta-análise em rede. Ademais, não foram exploradas as diferenças entre os resultados encontrados nas comparações diretas e indiretas.</i>	Não <i>Justificativa: Não foi apresentada meta-análise de comparações diretas. Os autores relataram cuidados metodológicos visando reduzir a heterogeneidade entre os estudos incluídos (como a especificação do tempo de seguimento para a indução e a manutenção da remissão, bem como da dose e frequência de uso dos medicamentos em cada fase). Por outro lado, não foram exploradas as diferenças entre os resultados encontrados nas comparações diretas e indiretas.</i>

<p>15. Se eles realizaram uma síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?</p>	<p>Sim</p> <p><i>Justificativa: Os avaliaram e discutiram o risco de viés de publicação a partir do gráfico de funil.</i></p>	<p>Não informado</p> <p><i>Justificativa: Os autores citam na metodologia que avaliaram o risco de viés de publicação a partir do teste de Egger, contudo não foram reportados os resultados relacionados.</i></p>	<p>Não</p> <p><i>Justificativa: Os autores não mencionaram a investigação do viés de publicação.</i></p>
<p>16. Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?</p>	<p>Sim</p> <p><i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo.</i></p>	<p>Sim</p> <p><i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo.</i></p>	<p>Sim</p> <p><i>Justificativa: Foi apresentada declaração de interesses dos autores envolvidos no estudo..</i></p>
<p>Total</p>	<p>Criticamente baixa</p>	<p>Baixa</p>	<p>Criticamente baixa</p>

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Houve divergências na avaliação da qualidade metodológica de Lasa et al. (2022)³, classificada como de alta qualidade metodológica pelo PROPONENTE e de baixa qualidade pelo PARECERISTA.

Segundo o PROPONENTE: apesar de uma negativa no domínio 7 automaticamente caracterizar baixa qualidade de acordo com os critérios AMSTAR 2, a consequência de não fornecer uma lista de estudos excluídos foi considerada pouco importante no contexto da primeira submissão, visto que a literatura sobre ECRs avaliando as tecnologias de interesse (VDZ e UST) foi sistematicamente investigada pelos autores do PTC, que desconhecem a existência de outros estudos primários que poderiam ter sido incluídos nestas revisões de acordo com seus critérios de elegibilidade.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20232000131_PTC - Revisão Sistemática – página 84].

Por outro lado, o PARECERISTA considera que as limitações da abrangência das buscas realizadas para a elaboração do PTC não possibilitam tal inferência. Como motivos, destacam-se questões como a falta de investigação da literatura cinzenta e de ECRs relacionados aos demais medicamentos que contribuíram para a meta-análise em rede.

Além da ausência da lista de estudos excluídos e respectivas justificativas no relato de Lasa et al. (2022)³, O PARECERISTA ponderou 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. Adicionalmente, não foram exploradas as diferenças entre os resultados encontrados nas comparações diretas e indiretas, nem ponderados esses aspectos na análise e interpretação dos resultados. Também não foram reportados os resultados relacionados ao teste de Egger para o viés de publicação, apesar de os autores terem referido a análise deste critério.

A qualidade metodológica de Panaccione et al. (2023)⁷ foi avaliada pelo PARECERISTA como criticamente baixa, com preocupações identificadas nos mesmos itens de Lasa et al. (2022). Ademais, não está claro se sua extração de dados foi realizada em duplicata.

A publicação de Burr et al. (2022)⁸ também foi considerada pelo PARECERISTA como de qualidade criticamente baixa. Embora contemple ECRs incluídos nas outras duas revisões, 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.

5.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 18. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE

Estudo: ECR UNIFI

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Nível de Confiança	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Ustequinumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Remissão Clínica - Ustequinumabe 130 mg - Terapia de Indução (seguimento: 8 semanas; avaliado com: Escore de Mayo)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	50/320 (15.6%)	17/319 (5.3%)	não estimável	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Resposta Clínica - Ustequinumabe 130 mg - Terapia de Indução (seguimento: 8 semanas; avaliado com: Escore de Mayo)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	164/320 (51.2%)	100/319 (31.3%)	não estimável	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Remissão Clínica - Ustequinumabe SC 90 mg a cada 12 semanas - Terapia de Manutenção (seguimento: 44 semanas; avaliado com: Escore de Mayo)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	66/172 (38.4%)	42/175 (24.0%)	não estimável	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Resposta Clínica - Ustequinumabe SC 90 mg a cada 12 semanas - Terapia de Manutenção (seguimento: 44 semanas; avaliado com: Escala de Mayo)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	117/172 (68.0%)	78/175 (44.6%)	não estimável	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos Adversos Graves - Ustequinumabe SC 90 mg a cada 12 semanas - Terapia de Manutenção (seguimento: 44 semanas)												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	13/172 (7.6%)	17/175 (9.7%)	não estimável	-	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Estudo: Revisão sistemática Lasa et al. (2022)

Desfechos e sequência de tratamento na comparação	Nº de estudos (participantes)	Tamanho de efeito* e Pr**	SUCRA (%)	Qualidade da evidência (GRADE)	Interpretação
Remissão clínica					
Fase de indução	2	OR: 6,47 (ICr 95%: 1,24 – 33,76)	UST 88,7% VDZ 36,5%	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^c	Ustequinumabe resulta em um grande aumento na chance de indução da remissão clínica comparado a vedolizumabe
Fase de manutenção	2	NR	NA	NA	NA
Cicatrização da mucosa					
Fase de indução	2	OR: 3,09 (ICr 95%: 1,31 – 7,27)	UST 85,1% VDZ 27,3%	⊕⊕⊕⊕ ALTA ^c	Ustequinumabe resulta em um grande aumento na chance de indução da cicatrização da mucosa comparado a vedolizumabe
Fase de manutenção	2	NR	NA	NA	NA
Abreviações: OR: <i>odds ratio</i> ; IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; RCU: retocolite ulcerativa; SUCRA: <i>surface under the cumulative ranking curve</i> ; NR: não relatado *Valores de OR superiores a 1 são favoráveis a ustequinumabe, enquanto valores inferiores a 1 são favoráveis a vedolizumabe ** Pr, probabilidade de superioridade de UST (OR > 1,0)					
Classificação da certeza na evidência de acordo com GRADE Working Group Alta: estamos muito confiantes de que o verdadeiro efeito esteja próximo ao da estimativa pontual apresentada Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa pontual do efeito: é provável que o verdadeiro efeito seja próximo da estimativa apresentada, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente Baixa: nossa confiança na estimativa pontual do efeito é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa apresentada Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa pontual de efeito apresentada e o resultado é considerado incerto: o verdadeiro valor provavelmente é substancialmente diferente da estimativa apresentada					
Justificativa para rebaixamento da evidência: ^c Imprecisão não reduz a confiança na evidência, pois o limite inferior do IC95% sugere superioridade clinicamente relevante (aumento relativo de 20% na chance de cicatrização da mucosa)					

Quadro 19. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE-NMA (*Network Meta-Analysis*) realizada pelo PARECERISTA.

Intervenção	Comparador	Efeito observado RR/OR (IC/ICr 95%)	Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)					
			Risco de viés	Intransitividade	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência
Fase de indução								
<i>Remissão clínica</i>								
UST	VDZ	Lasa, 2021: 6,47 (1,24 – 33,76)* Panaccione, 2023: 1,82 (0,66 – 7,49) Burr, 2021: • UST 6 mg/kg versus VDZ: 0,93 (0,82 – 1,06) • UST 130 mg versus VDZ: 0,95 (0,84 – 1,08)	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁴
<i>Resposta clínica</i>								
UST	VDZ	Panaccione, 2023: 2,27 (0,81 – 6,48) Burr, 2021: • UST 6 mg/kg versus VDZ: 0,71 (0,47 – 1,09) • UST 130 mg versus VDZ: 0,91 (0,61 – 1,38)	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁴
<i>Cicatrização da mucosa</i>								
UST	VDZ	Lasa, 2021: 3,09 (1,31 – 7,27)* Panaccione, 2023: 3,02 (0,97 – 9,70) Burr, 2021: • UST 6 mg/kg versus VDZ: 0,89 (0,74 – 1,08) • UST 130 mg versus VDZ: 0,93 (0,77 – 1,11)	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁴
<i>Eventos adversos graves</i>								
UST	VDZ	Panaccione, 2023: 0,78 (0,22 – 2,68) Burr, 2021: • UST 6 mg/kg versus VDZ: 0,83 (0,36 – 1,90) • UST 130 mg versus VDZ: 0,91 (0,40 – 2,03)	não grave	grave	grave ¹	grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ³

Intervenção	Comparador	Efeito observado RR/OR (IC/ICr 95%)	Avaliação da qualidade da evidência (GRADE)					Qualidade da evidência
			Risco de viés	Intransitividade	Inconsistência	Imprecisão	Viés de publicação	
Fase de manutenção								
<i>Remissão clínica</i>								
UST	VDZ	Panaccione, 2023: • UST 8 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem: 0,39 (0,08 – 1,90) • UST 8 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem: 0,39 (0,09 – 1,51) • UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem: 0,24 (0,04 – 1,22) • UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem: 0,23 (0,05 – 0,96)*	não grave	não grave	grave ¹	UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem.: não grave Demais: grave ²	não grave	UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem.: ⊕⊕⊕ MODERADA ³ Demais: ⊕⊕ BAIXA ⁴
<i>Resposta clínica</i>								
UST	VDZ	Panaccione, 2023: • UST 8 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem: 0,78 (0,18 – 3,29) • UST 8 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem: 0,69 (0,18 – 2,51) • UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem: 0,53 (0,12 – 2,24) • UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem: 0,47 (0,12 – 1,74)	não grave	não grave	grave ¹	grave ²	não grave	⊕⊕ BAIXA ⁴
Fase de manutenção								
<i>Cicatrização da mucosa</i>								
UST	VDZ	Panaccione, 2023: • UST 8 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem: 0,30 (0,06 – 1,35) • UST 8 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem: 0,40 (0,09 – 1,57) • UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem: 0,12 (0,02 – 0,59)* • UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem: 0,17 (0,04 – 0,68)*	não grave	não grave	grave ¹	UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem ou VDZ 8 sem.: não grave Demais: grave ¹	não grave	UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem ou VDZ 8 sem.: ⊕⊕⊕ MODERADA ³ Demais: ⊕⊕ BAIXA ⁴
<i>Eventos adversos graves</i>								
UST	VDZ	Panaccione, 2023: • UST 8 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem: 1,40 (0,34 – 5,75) • UST 8 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem: 1,15 (0,32 – 3,79) • UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 4 sem: 1,21 (0,29 – 5,04) • UST 12 sem. <i>versus</i> VDZ 8 sem: 1,00 (0,27 – 3,37)	não grave	grave	grave ¹	grave	não grave	⊕⊕⊕ MODERADA ³

* Estatisticamente significativo

IC: intervalo de confiança; ICr: intervalo de credibilidade; OR: *odds ratio*; sem.: semana; SUCRA: *Surface Under the Cumulative Ranking curve*; UST: ustequibumabe; VDZ: vedolizumabe.

¹ Redução de confiança devido à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos e falta de investigação de diferenças entre os resultados encontrados nas comparações diretas e indiretas da rede.

² Redução de confiança considerando a amplitude do intervalo de confiança e respectiva imprecisão quanto à classificação relativa dos medicamentos avaliados.

³ Moderada confiança na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

⁴ Limitada confiança na estimativa do efeito: o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências

O PROPONENTE apresenta considerações e sumários da qualidade das evidências pelo sistema GRADE (padrão e *Network Meta-Analysis* – NMA) publicados em outros documentos, com classificações variando de moderada a alta (páginas 86 a 89 do dossiê de evidências clínicas: 20232000131_PTC - Revisão Sistemática). Tais resultados devem ser interpretados com cautela, pois a aplicação do GRADE precisa considerar as particularidades da PICOS e do conjunto de evidências incluídas no PTC para cada fase de tratamento e desfecho avaliado.

Na avaliação realizada pelo PROPONENTE utilizando o GRADE padrão para as evidências do UNIFI¹⁴ e de Lasa et al. (2022)³, até mesmo as estimativas de efeito para as comparações indiretas entre o ustequinumabe e o vedolizumabe foram julgadas como de alta confiança para os desfechos de remissão clínica e cicatrização da mucosa.

O PROPONENTE relatou que os intervalos de confiança foram amplos, em decorrência do pequeno tamanho amostral e número de eventos. Destacou que não reduziu a qualidade das evidências devido à imprecisão, pois o limite inferior do IC 95% sugere superioridade clinicamente relevante.

Por outro lado, segundo as diretrizes metodológicas do sistema GRADE¹⁸, a qualidade da evidência deveria ser reduzida na ausência de comparações diretas entre as intervenções (*head-to-head*) – pois as estimativas de efeito a partir de comparações indiretas são mais susceptíveis a vieses. Outro aspecto crítico é a falta de resultados de segurança específicos para os pacientes previamente expostos a medicamentos biológicos. Além disso, a heterogeneidade metodológica dos estudos pode gerar preocupações quanto à inconsistência.

Tendo em vista as particularidades das evidências obtidas a partir de meta-análises de rede, o PARECERISTA priorizou a avaliação da certeza no conjunto final das evidências das revisões sistemáticas incluídas pelo GRADE-NMA (*Network Meta-Analysis*)¹⁹. Nesse contexto, além da presença de imprecisão no que se refere à classificação relativa dos medicamentos avaliados, foram ponderadas preocupações devido à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos e quanto à investigação de diferenças entre os resultados encontrados nas comparações diretas e indiretas da rede. Dessa forma, a qualidade das evidências foi avaliada como moderada a baixa.

5.6 Discussão e conclusões

Quadro 20. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<p>Sumário da evidência</p>	<p>Ustequinumabe foi originalmente demonstrado como eficaz e seguro em um ensaio clínico randomizado (UNIFI) (72) que incluiu pacientes previamente tratados com anti-TNF e também com vedolizumabe, o que significa que o grupo de pacientes previamente expostos realmente reflete a prática clínica atual no manejo de RCU moderada a grave. A presença de pacientes com falha prévia a vedolizumabe no subgrupo de pacientes previamente expostos a anti-TNF significa também que este subgrupo de pacientes no estudo UNIFI é uma amostra potencialmente mais refratária e desafiadora no tratamento clínico, reforçando a importância dos achados positivos favoráveis ao UST.</p> <p>No geral, as meta-análises incluídas consistentemente indicam superioridade de UST comparado a VDZ na fase de indução para remissão clínica e cicatrização da mucosa. Na fase de manutenção e tratamento a longo prazo (acompanhamento de um ano,</p>	<p>Há divergências entre no relato e interpretação dos resultados pelo PROPONENTE e pelo PARECERISTA, refletindo a diferença nos estudos incluídos por ambos e na avaliação da qualidade da evidência.</p> <p>O PROPONENTE graduou a evidência como de alta certeza para todos os desfechos analisados. Por outro lado, o parecerista ponderou preocupações devido à amplitude de IC 95% das estimativas, à heterogeneidade metodológica dos estudos e à investigação de diferenças entre os resultados encontrados nas comparações diretas e indiretas.</p>

	<p>incluindo indução e manutenção), não foram identificadas diferenças importantes entre as tecnologias comparadas, sugerindo que UST pode ser considerado tão eficaz quanto VDZ.</p> <p>Em relação à segurança, o estudo de Jairath et al. (2021) (71) demonstrou menores taxas de infecções com UST comparado a VDZ. No geral, os estudos pivotais de ambas as tecnologias sugerem que seus perfis de segurança sejam aceitáveis, toleráveis e manejáveis.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, páginas 91-93].</p>	
Limitações	Não foram relatadas.	O proponente não trata de limitações do PTC no item discussão. Ao contrário, referem que há robustez nas evidências apresentadas.
Conclusões	O UST atende a uma necessidade médica atual não atendida, fornecendo uma opção de tratamento adicional para pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-	O PROPONENTE afirma que o ustequinumabe, assim como o vedolizumabe, pode ser considerado eficaz para uma linha de tratamento após o anti-TNFs. A conclusão está alinhada ao objetivo e é fundamentada pelos

	<p>TNFs com um novo mecanismo de ação que pode induzir e manter a resposta e remissão clínica e, como consequência, melhorar a QVRS do paciente, ao mesmo tempo em que fornece um esquema de dosagem minimamente invasivo.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20232000131_PTC - Revisão Sistemática, página 93].</p>	<p>achados do PTC. Também está consonante com as evidências clínicas apresentadas pelo PARECERISTA. As divergências estão na significância, magnitude e confiança nas estimativas de efeito.</p>
--	--	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
Nenhum comentário adicional.

5.7 Elementos pós-texto

Quadro 21. Componentes dos elementos pós-texto

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

Referências	Adequadas	Todas as referências relevantes foram citadas e apresentadas de modo adequado
--------------------	-----------	---

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional.

6. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas²⁰ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- () Custos (análise parcial)
- () Custo-efetividade
- (X) Custo-*utility*
- () Custo-benefício
- () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-utilidade. A análise poderia ser considerada apropriada, contudo, ressalta-se a necessidade de ser devidamente fundamentada em evidências que demonstrem alguma diferença significativa em relação à efetividade clínica dos tratamentos em comparação. Após análise crítica do modelo encaminhado, observa-se, entretanto, elevada imprecisão e inconsistência nas estimativas de superioridade adotadas.

6.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 22**.

Quadro 22. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Foi adotada a perspectiva da Saúde Suplementar como	Adequada

	fonte pagadora de serviços de saúde	
Horizonte temporal	50 anos	Tempo adequado: Sim Horizonte por toda a vida (<i>lifetime</i>), considerando o acompanhamento do paciente até os 90 anos de idade. Consistente com o caráter crônico e recorrente da doença
População-alvo	Pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância à terapia com anti-TNFs	Alinhado ao PICO: Sim
Tecnologia	Ustequimumabe	Alinhado ao PICO: Sim
Comparador	Vedolizumabe	Alinhado ao PICO: Sim É a opção de tratamento alternativa aos anti-TNFs atualmente disponível no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)
Taxa de desconto anual	5% (custos e desfechos)	Apropriado: Sim Consistente com as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde
Desfechos de saúde	O modelo adota os anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) como seu desfecho em saúde. Para	Apropriado: Sim Entretanto, apesar da escolha do desfecho ser consistente com contexto em análise, foram identificadas evidências imprecisas

	tanto, são considerados os impactos na qualidade de vida em cada um dos estados de saúde do modelo.	que demonstrassem diferenças significativas em relação à efetividade clínica dos tratamentos em comparação que pudesse remeter a diferenças em termos de QALY
Mensuração da efetividade	Probabilidades de transição: Percentuais de remissão, resposta e não resposta do braço com ustequinumabe foram obtidos do estudo de Sands et al. em 2019. O efeito relativo foi calculado a partir do <i>Odds Ratio</i> (OR) de revisão sistemática da literatura seguida de meta-análise em rede publicada por Lasa et al. 2021.	Apropriado: Não Apesar de serem apropriadas as escolhas das medidas de efetividade absoluta e relativa, os valores adotados de efetividade relativa são imprecisos e inconsistentes com outras referências compartilhadas e identificadas, tornando incerta a fundamentação de diferenças significativas em relação à efetividade clínica dos tratamentos em comparação.
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (<i>utility</i>)	Quanto à utilidade, os dados foram obtidos de estudos internacionais (Swinburn et al. 2012 e Arseneau et al. 2006).	Apropriado: Sim Apesar de se tratar de dados obtidos em contextos internacionais, foram dados consistentes com decisões prévias no âmbito da Conitec. Em busca complementar, não foram identificados estudos de preferências com instrumentos de utilidade contexto brasileiro que pudessem superar as evidências utilizadas.
Estimativa de recursos e custos	Foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados no contexto da Saúde Suplementar	Apropriado: Não Todos os componentes de custos foram descritos detalhadamente, trazendo sua quantificação e fontes. Contudo, nota-se a

		<p>inconsistência de fontes de microcusteio para a perspectiva pagadora adotada, levando a uma superestimação da administração intravenosa. As variadas fontes possuem também datas distintas de coletas de dados e não há relato de aplicação de ajustes temporais dos valores consultados seja por atualização ou correção por inflação. Um ponto importante é o possível subdimensionamento da dose média de ataque de uestequinumabe adotada. Ressalta-se também que o preço da apresentação de 130 mg de uestequinumabe diverge do preço aprovado na CMED, conforme justificado pelo próprio demandante como sendo prática comum de mercado.</p>
Unidade monetária	Reais (R\$)	Apropriado: Sim
Modelagem	<p>Árvore de Decisão (fase de indução) seguido de um modelo de Markov (fase de manutenção), com ciclos de 8 semanas, considerando sete estados de saúde, mutuamente exclusivos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Remissão (escore Mayo 0-2) 2. Doença leve (escore Mayo 3-5); 3. Doença moderada/grave (escore Mayo 6-12); 4. Cirurgia; 	<p>Modelo adequado para avaliar o desenho de estudo incluído: Sim</p> <p>A estrutura é consistente com modelo discutido previamente no âmbito da CONITEC. Contudo, ressalta-se a limitação estrutural do modelo que não prevê a possibilidade de descontinuação do tratamento farmacológico, exceto na hipótese de cirurgia e complicações.</p>

	<p>5. Remissão pós cirúrgica;</p> <p>6. Complicações pós cirúrgicas;</p> <p>7. Morte.</p>	
<p>Pressupostos do modelo</p>	<p>Principais pressupostos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probabilidade de morte igual à da população geral • Não considera benefícios em manifestações extra intestinais, comodidade posológica e cicatrização da mucosa • Os tratamentos farmacológicos são mantidos, exceto no estado de cirurgia e complicações • Todos os pacientes possuem menos de 85 Kg de peso corpóreo 	<p>Apropriado: Não</p> <p>Apesar da necessidade de simplificação, observa-se que a ausência de diferenças de probabilidade de morte entre os estados de saúde é pouco consistente com a história clínica. A não consideração da possibilidade de descontinuação do tratamento é um pressuposto não suportado por evidências de mundo real. Por fim, o peso corpóreo médio é inconsistente com evidência clínica de seguimento de pacientes com RCU, onde se observa uma alta prevalência de sobrepeso e obesidade.</p>
<p>Métodos analíticos</p>	<p>Foram adotados ajustes para conversão de OR em probabilidades, assim como ajustes de probabilidades por período de ciclo (assumindo um acúmulo exponencial) e de taxa de desconto. Não foi adotada a correção de meio-ciclo.</p>	<p>Apropriado: Sim</p> <p>Os ajustes são consistentes com as diretrizes metodológicas e referências da literatura. A não adoção da correção de meio-ciclo é conservadora, neste caso, dado o maior custo nos ciclos iniciais da tecnologia em análise (ustequinumabe).</p>

<p>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</p>	<p>O modelo foi elaborado em Microsoft Excel®</p>	<p>Apropriado: Sim</p> <p>O modelo encaminhado permite a inspeção de suas fórmulas e foram posteriormente compartilhados os códigos em <i>visual basic</i> para condução de simulações. Ressalta-se, entretanto, a reduzida descrição da quantificação das doses otimizadas nas situações de <i>flares</i>.</p>
--	---	---

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

Em relação à sua estrutura, considera-se a necessidade de ajustes de alguns de seus pressupostos. Primeiramente, destaca-se que mortalidade equivalente à da população geral pode não ser adequada, havendo evidências de um risco maior de morte em pacientes com RCU, sobretudo, associado à cirurgia e complicações²¹. Outro ponto importante de ajuste no modelo seria o pressuposto de manutenção do tratamento em todo o período até a necessidade de cirurgia (evento considerado raro no traço e Markov do modelo apresentado), fazendo com que praticamente todos os membros de ambas as coortes utilizassem os tratamentos por todo o período de análise (50 anos). Considerando dados de seguimento de longo prazo, onde aproximadamente 30% dos indivíduos com RCU previamente expostos a biológicos descontinuam o tratamento com ustekinumabe no período de 3 anos de tratamento¹⁶. Assim, é pouco provável que esse pressuposto de ausência de descontinuação se aproxime da prática clínica. Tal estratégia tem impacto importante nas estimativas, dado que o custo do tratamento proposto deixa de ser mais caro que o tratamento em comparação na otimização de doses ao longo do tempo.

Uma correção de grande impacto diz respeito à estimativa de custo da aplicação intravenosa. Nota-se uma dupla contagem por meio da técnica de microcusteio em seus componentes tendo, dentre eles a consideração de reembolso do procedimento de Terapia imunobiológica intravenosa ambulatorial - por sessão (20204167). Além de potencialmente superestimar este custo, a fonte não é consistente com a perspectiva adotada (pagadora e não provedora) e com sua comparação

(aplicação subcutânea). Assim, considera-se mais apropriado o uso somente do valor de reembolso ajustado pela inflação do procedimento 20204167 (TUSS).

Um problema de grande impacto observado diz respeito ao peso corpóreo médio adotado. Estudos de acompanhamento de pacientes com colite ulcerativa demonstram um alto percentual de indivíduos em sobrepeso ou obesidade^{22,23}. Como exemplo, Back et al. (2017)²³ classificaram 52.87% dos pacientes com colite ulcerativa na faixa de sobrepeso ou obesidade. Assim, considerando-se a necessidade de ponderação maiores de doses de ataque nesses pacientes (4 frascos, conforme bula). Considerando-se essa alteração, um número médio de unidades de ustequinumabe de 3,56 seria mais adequado que 3,0.

O modelo é adequado ao adotar estimativas de efeito relativo de uma comparação indireta. Todavia, as estimativas citadas e adotadas no modelo são bastante imprecisas, com amplo intervalo de confiança, sendo um OR de 6,47 (IC95%: 1,24 a 33,76)³ e não são consistentes com outras referências compartilhadas. Em meta-análise de rede publicada recentemente por Pannacione et al. (2023)⁷, onde houve a diferenciação entre a população previamente exposta ou não aos biológicos, a comparação da resposta clínica na indução do ustequinumabe contra o vedolizumabe obteve um OR de 2,27 (ICr95%: 0,81 a 6,48), enquanto a remissão clínica obteve um OR de 1,82 (ICr95%: 0,66 a 7,49), ambos não estatisticamente significativos na população previamente exposta a biológicos. Burr et al. (2022)⁸, considerando os pacientes previamente expostos a anti-TNFs, também não encontraram diferenças entre os grupos avaliados, tanto para o desfecho de remissão clínica – 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 – quanto para a resposta clínica – 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.

6.2 Resultados

Quadro 23. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	Os parâmetros adotados no modelo foram descritos em tabelas. Como parâmetro	Não apropriado. Apesar da descrição dos parâmetros considerados no modelo com sua variação,

	<p>central do modelo, destaca-se o efeito relativo na resposta clínica e na remissão, ambos estimados em um OR de 6,47 (IC95%: 1,24 a 33,76).</p>	<p>fontes e distribuições adotadas, ressalta-se que os valores adotados da principal medida de efeito (OR de resposta) são imprecisos e pouco consistentes com as referências identificadas.</p>
<p>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</p>	<p>O modelo compartilhado apresenta os custos médios de cada estado de saúde, assim como os custos e efetividade incremental da tecnologia proposta. Como custo de aquisição, obteve-se a estimativa de R\$ 32.481,46 por cada apresentação de ustequinumabe e R\$ 18.750,68 por cada unidade de vedolizumabe.</p>	<p>Apropriado.</p> <p>Contudo, ressalta-se o impacto das diferenças dos custos da otimização dos tratamentos, assim como a não adoção dos valores publicados na lista CMED para a apresentação de 130 mg de ustequinumabe (R\$ 46.917,70).</p>
<p>Análise de sensibilidade</p>	<p>A análise de incertezas foi conduzida com análise determinística (Tornado) e probabilística (Monte Carlo). Adicionalmente, foram conduzidos cenários alternativos, com variação do preço do ustequinumabe. Em todas as variações, o proponente destaca um cenário de dominância pela tecnologia proposta.</p>	<p>Não apropriado.</p> <p>Apesar dos cenários alternativos e análises de sensibilidade conduzidas, não houve a inclusão do horizonte temporal na análise de incertezas. Ao reanalisar o modelo, observa-se um alto impacto do horizonte temporal nas estimativas, mudando inclusive o cenário de dominância. Adicionalmente, no ajuste de distribuições probabilísticas, na hipótese de variações arbitrárias da estimativa pontual (ex: 20% de amplitude ou desvio de 10%), seria mais apropriada a adoção de uma distribuição uniforme nas simulações de Monte Carlo.</p>

Caracterização da heterogeneidade	Não considerado	Apropriado. Embora seja importante a consideração da heterogeneidade, considera-se que a PICO seja restrita o suficiente para ter suporte nos valores médios apresentados.
--	-----------------	---

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente
<p>Devidos às diferenças posológicas no período de indução de resposta, observa-se que o custo de aquisição da terapia proposta é bastante superior ao custo do vedolizumabe (R\$ 129.925,84 vs. R\$ 56.252,04). Tal valor é ainda maior quando considerada uma necessidade maior de doses em pacientes com sobrepeso ou obesidade, onde o custo do ustequinumabe seria de R\$ 147.401,99. Da mesma forma, os custos de aquisição do ustequinumabe no período de manutenção são superiores ao vedolizumabe (R\$ 21.654,31 vs. R\$ 18.750,68). O modelo, entretanto, apresenta ao longo do tempo uma diferença de custos favorável ao tratamento com ustequinumabe nas situações de otimização de doses, onde o custo com vedolizumabe seria superior (R\$ 37.501,36 vs. R\$ 32.481,46). Assim, destaca-se aqui a importância do horizonte temporal e da ausência de descontinuação como fatores delimitadores da redução do custo incremental do ustequinumabe frente ao vedolizumabe.</p>

Quadro 24. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Item	Efetividade e	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Ustequinumabe	11,21	0,09	R\$ 2.785.117,88	-R\$ 46.157,45	Dominante
Vedolizumabe	11,12	-	R\$ 2.883.807,60	-	

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

Os resultados de dominância da tecnologia proposta 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. Ao considerarmos a ausência de superioridade no modelo proposto (OR = 1,0), observa-se ainda o cenário de dominância no horizonte de 50 anos, com um custo incremental de -R\$ 37.966,21. 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. Por sua vez, 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 positivo mesmo em 50 anos de horizonte (R\$ 13.683,06). Por fim, destaca-se que a consideração adicional de preços diferentes 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. Dessa forma, considera-se incerta a conclusão de dominância pelo modelo proposto, sendo necessária a adoção de ajustes estruturais e analíticos frente às limitações identificadas.

6.3 Discussão e conclusões

Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	O PROPONENTE concluiu que o ustequinumabe é uma tecnologia dominante frente ao vedolizumabe	O cenário de dominância é baseado em evidências e pressupostos que não foram devidamente fundamentados: superioridade de resposta e manutenção do tratamento em longo prazo
Limitações	O PROPONENTE destaca que devido à falta de dados disponíveis na literatura brasileira, foi preciso buscar na	Apesar de citadas algumas das principais limitações, como o impacto da otimização das doses e do valor do OR de respostas clínica, não

	<p>literatura internacional a fundamentação das probabilidades de transição, utilidade e mensuração de alguns recursos</p>	<p>foi considerado o impacto do horizonte temporal</p>
<p>Generalização dos achados Implicações para a prática</p>	<p>O PROPONENTE destaca que pacientes com RCU moderada a grave que falham ao tratamento com anti-TNF têm apenas uma opção de medicamento disponível no ROL da Agência Nacional de Saúde Suplementar. A inclusão do ustequinumabe oferece aos pacientes com RCU moderada a grave uma segunda opção terapêutica</p>	<p>As implicações citadas estão coerentes com as normas vigentes de acesso aos tratamentos de RCU na saúde suplementar.</p>

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

Como observado, na ausência de superioridade clínica, os custos incrementais do ustequinumabe só teriam seu equilíbrio na ausência de correção de valores de administração intravenosa e não ponderação de peso corpóreo na fase de indução. A adoção dos valores oficiais da CMED para ambas as apresentações de ustequinumabe, entretanto, aumentaria significativamente o custo incremental. Todas essas estimativas são também impactadas pela necessidade de retenção no tratamento.

6.4 Elementos pós-texto

Quadro 26. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Adequado Contudo, destaca-se que a principal estimativa de efeito não foi identificada na referência compartilhada, sendo necessária a obtenção de seus materiais suplementares.

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Sem comentários adicionais

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica da tecnologia em saúde correspondente e utilizado no processo de atualização do Rol está apresentado no **Anexo 1**.

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário²⁴ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

7.1 Métodos

Quadro 27. Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e do parecerista)

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Parecerista
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado	Microsoft Excel®
Modelo	Estático	Adequado	Estático
Perspectiva	Saúde Suplementar como fonte pagadora de serviços de saúde	Adequado	Saúde suplementar
Horizonte temporal	5 anos	Adequado	5 anos
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Ustequinumabe	Adequado	Ustequinumabe
Comparador	Vedolizumabe	Adequado	Vedolizumabe
Cenários	O cenário referência (A) assume que os	Adequado	Foram adotados cenários, adicionais com variações nas

	<p>pacientes utilizam somente vedolizumabe como opção terapêutica. E o cenário projetado (B) simula a incorporação de ustequinumabe como uma nova opção terapêutica.</p>		<p>estimativas de custos e participações de mercado</p>
<p>Participação no mercado</p>	<p>A participação de ustequinumabe no mercado nacional foi estimada em dois cenários: um cenário denominado “Gradual”, que considera o ustequinumabe em uma progressão gradual até atingir 50% no quinto ano e um cenário denominado “Equivalente” onde ambos os medicamentos possuem 50% de participação do mercado durante os 5 anos da análise</p>	<p>Não apropriado. A ausência de um cenário com a participação de mercado maior do ustequinumabe omite a incerteza presente no market-share e não é consistente com os argumentos de benefícios e superioridade frente ao comparador disponível</p>	<p>Um terceiro cenário, considerando a evolução gradual com maior participação do ustequinumabe foi conduzida.</p>

<i>População</i>			
População	Pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.	Apropriado	Pacientes adultos com RCU moderada a grave após falha, refratariedade, recidiva ou intolerância a anti-TNFs.
Cálculo da população elegível	A estimativa da população elegível ao tratamento se deu por meio do método epidemiológico. Na população adulta de beneficiários da Saúde Suplementar (38.917.297), aplicou-se a incidência média de RCU (0,0062%), um referente aos pacientes com quadro moderado a grave (58,6%), um percentual médio de falha terapêutica à terapia convencional (30%) e, por fim, para falha	Apropriado, dada a indisponibilidade de uma base nacional de mundo real que estime do uso do vedoluzimabe. As estimativas são provenientes de estudos publicados e em sua maioria, alinhadas ao nosso contexto. Da mesma, considera-se que uma meta-análise de proporção alteraria pouco a incerteza das estimativas médias, devido ao pequeno número de estudos.	Foi adotada a mesma estimativa populacional

	terapêutica a anti-TNF (33,3%)		
Subgrupos	Não considerado	Não adequado. O custo do uestequinumabe é significativamente maior em pacientes com peso corpóreo > 85 Kg.	Considerou-se a ponderação de peso corpóreo > 85 Kg.
<i>Custos</i>			
Componentes e fontes (tecnologia)	Os custos utilizados na análise de impacto orçamentário levaram em consideração os custos de tratamento para o ano de indução (R\$ 245.134,22), para o ano de manutenção (R\$ 170.733,45). Os custos de aquisição são baseados nos valores de PF18% aprovados pela CMED.	Não apropriado. As estimativas do custo no período de indução divergem daquelas adotadas na avaliação econômica, com diferenças nos custos de administração intravenosa. Não foram consideradas doses adicionais em peso corpóreo > 85 Kg. Tal abordagem reduz as significativas diferenças iniciais entres os custos dos tratamentos comparados	Consistente com o modelo de avaliação econômica, considerou-se a otimização de doses e correções dos valores adotados pelo PROPONENTE. Adicionalmente, foram considerados os custos adicionais no peso corpóreo > 85 Kg e um cenário alternativo considerando o preço maior da apresentação de 130 mg foi conduzido.
Componentes e fontes (comparadores)	Os custos utilizados na análise de impacto orçamentário levaram em	Apropriado	Consistente com os valores vigente de PF 18% da CMED. modelo de avaliação econômica, considerou-se a otimização de doses e

	<p>consideração os custos de tratamento para o ano de indução (R\$ 226.489,86), para o ano de manutenção (R\$ 189.551,60). Os custos de aquisição são baseados nos valores de PF18% aprovados pela CMED.</p>		<p>correções dos valores adotados pelo PROPONENTE.</p>
<p>Custos associados</p>	<p>Foram considerados custos associados a infusão intravenosa (R\$ 690,51) e infusão subcutânea (R\$ 118,68)</p>	<p>Não apropriado. As estimativas do custo de administração intravenosa tinham uma potencial dupla contagem e não eram consistentes com a perspectiva adotada.</p>	<p>Conforme modelo de avaliação econômica, considerou-se a otimização de doses e correções dos valores adotados pelo PROPONENTE. Foram considerados os valores corrigidos de custos associados a infusão intravenosa (R\$ 166,56) e infusão subcutânea (R\$ 138,91)</p>
<p>Custos não incluídos</p>	<p>Custos indiretos e de complicações (ex: cirurgia)</p>	<p>Adequado. A incerteza sobre a superioridade dos tratamentos é consistente com a consideração isolada</p>	<p>Custos indiretos e de complicações (ex: cirurgia)</p>

		dos custos de aquisição e administração da tecnologia.	
Ajustes	Não adotado	Adequado	Não adotado

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

Embora tenha sido considerada adequada estrutura do modelo encaminhado, foi observada a necessidade de recondução das análises considerando: correção inflacionária das estimativas de microcusteio, adoção de cenários com participação de mercado mais agressiva e adoção de preços oficiais da CMED em ambas as apresentações.

Um problema identificado na AIO diz respeito ao custo de administração intravenosa. Tal custo era por sessão e não unidade de medicamento (frascos), estando inconsistente adoção de mais de uma sessão na dose de ataque do uestequinumabe. Tal inconsistência foi corrigida na análise dos pareceristas. Adicionalmente, como citado na análise crítica do modelo de avaliação econômica, a não ponderação do peso corpóreo tem um grande impacto na redução de custos da fase de indução do tratamento com uestequinumabe.

Quadro 28. Estimativa da população elegível (versão do proponente e do parecerista).

Proponente		Parecerista	
Ano	População	Ano	População
Ano 1	142	Ano 1	143
Ano 2	285	Ano 2	287
Ano 3	430	Ano 3	433
Ano 4	576	Ano 4	579
Ano 5	723	Ano 5	727
Total	2156	Total	2169
Média anual	504	Média anual	434

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente
Com pequenas divergências de arredondamento, a população delimitada foi considerada adequada, sendo adotada na recondução da análise.

Quadro 29. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de uestequinumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Em uso de vedolizumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado (gradual)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de uestequinumabe	30,0%	35,0%	40,0%	45,0%	50,0%
Em uso de vedolizumabe	70,0%	65,0%	60,0%	55,0%	50,0%
Cenário C – projetado (equivalente)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de uestequinumabe	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%
Em uso de vedolizumabe	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%	50,0%

Quadro 30. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PARECERISTA.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de uestequinumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Em uso de vedolizumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de uestequinumabe	30,0%	35,0%	40,0%	45,0%	50,0%

Em uso de vedolizumabe	70,0%	65,0%	60,0%	55,0%	50,0%
Cenário C – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Em uso de ustequinumabe	30,0%	40,0%	50,0%	60,0%	70,0%
Em uso de vedolizumabe	70,0%	60,0%	50,0%	40,0%	30,0%

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

Devido à justificativa de benefícios incrementais da tecnologia proposta, foi considerada a necessidade de condução de um cenário com uma participação mais agressiva do ustequinumabe, alcançando 70% da população elegível em 5 anos.

7.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

Tendo sido identificadas incertezas quanto aos parâmetros de custos e participação de mercado do modelo encaminhado pelo PROPONENTE, uma nova AIO foi realizada com a mesma estrutura e delimitação da população, ajustando-se entretanto os valores de custos visando identificar possíveis incertezas frente às conclusões do modelo compartilhado. Os parâmetros e resultados obtidos por ambos os modelos são apresentados a seguir.

Quadro 31. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Impacto por cenário	Impacto acumulado em 5 anos: Cenário de referência (A): R\$ 435.379.618,00 Cenário projetado (B): R\$ 431.332.268,00	Adequado	Impacto acumulado em 5 anos: Cenário de referência (A): R\$ 425.796.164,18 Cenário projetado (B): R\$ 435.726.829,54 Cenário projetado (C): R\$ 438.081.191,63
Impacto incremental	Impacto incremental acumulado em 5 anos: R\$ - 4.047.350,00	Adequado	Impacto incremental acumulado em 5 anos: Conservador (B): R\$ 9.930.665,36 Agressivo (C): R\$ 12.285.027,45
Caracterização da incerteza	Uma análise de cenários foi concebida para avaliar os limites do impacto orçamentário, onde foram adotados os limites inferiores e superiores da incidência de RCU e da falha terapêutica à terapia convencional	Adequado	Uma análise de cenários considerando variações na participação de mercado, doses e preços da tecnologia em análise foi conduzida

Quadro 32. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e do parecerista).

Proponente			
Item	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Ustequinumabe 130mg	R\$ 32.481,46	Não aplicado	Pressuposto
Ustequinumabe 90mg	R\$ 32.481,46	Não aplicado	PF 18% da lista CMED/Anvisa
Vedolizumabe 300mg	R\$ 18.750,68	Não aplicado	PF 18% da lista CMED/Anvisa
Administração intravenosa	R\$ 690,51	Não aplicado	Microcusteio
Administração subcutânea	R\$ 118,68	Não aplicado	D-TISS (2021)
Parecerista			
Item	Valor	Intervalo (se pertinente)	Referência
Ustequinumabe 130mg	R\$ 32.481,46	Não aplicado	Pressuposto
Ustequinumabe 90mg	R\$ 32.481,46	Não aplicado	PF 18% da lista CMED/Anvisa
Vedolizumabe 300mg	R\$ 18.750,68	Não aplicado	PF 18% da lista CMED/Anvisa
Ustequinumabe 130mg	R\$ 46.917,70	Não aplicado	PF 18% da lista CMED/Anvisa
Administração intravenosa	R\$ 166,56	Não aplicado	D-TISS (2021) - ajustado por inflação (IPCA)
Administração subcutânea	R\$ 138,91	Não aplicado	D-TISS (2021) - ajustado por inflação (IPCA)

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

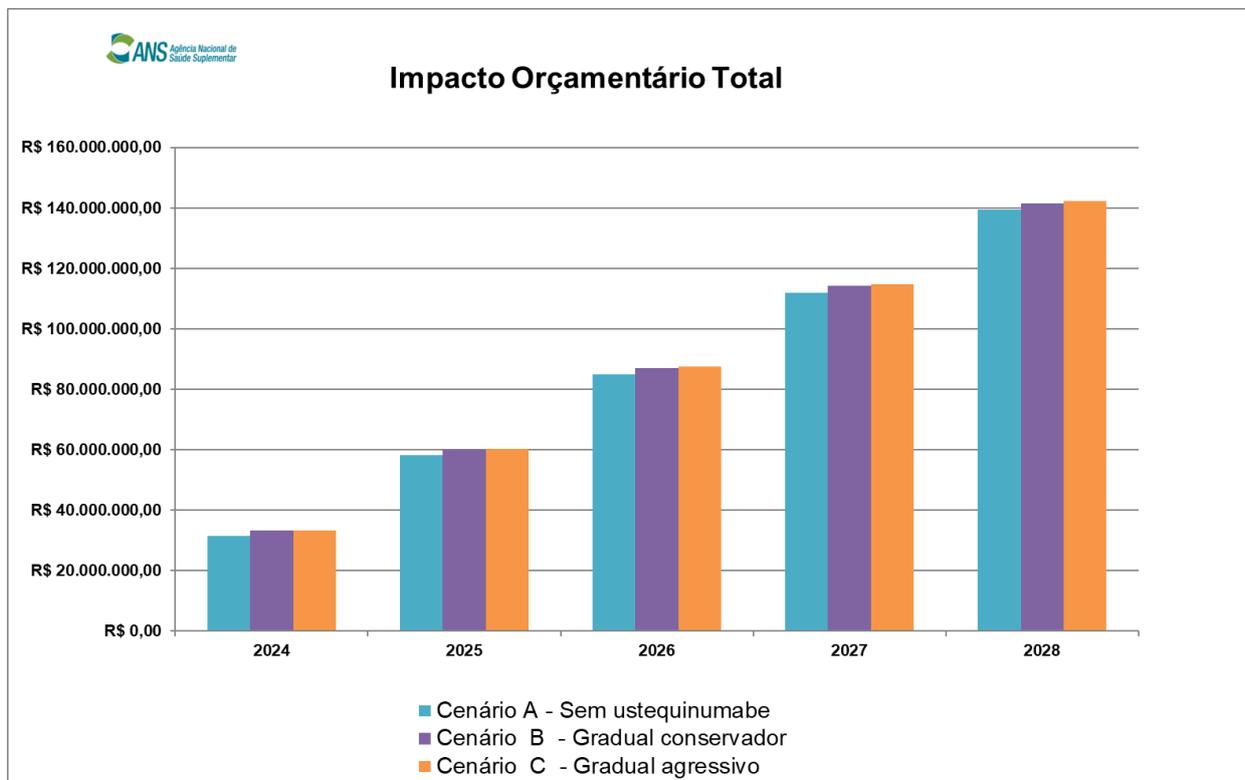
Foi considerada a necessidade de ajuste temporal com correção de inflação para o ano de 2023, adotando-se o índice oficial IPCA, correção de valores de administração intravenosa e de doses de indução do ustequinumabe. Adicionalmente, o impacto do valor oficial de R\$ 46.917,70 para a apresentação de ustequinumabe 130mg foi considerado na análise de cenário

Quadro 33. Impacto orçamentário total (versão do proponente e do parecerista).

Proponente				
Período	Cenário de Referência	Cenário B (Gradual)	Cenário C (Equivalente)	
2024	R\$ 32.161.560,62	R\$ 32.955.810,01	R\$ 34.764.422,00	-
2025	R\$ 59.304.378,04	R\$ 59.435.874,69	R\$ 61.560.781,00	-
2026	R\$ 86.863.236,92	R\$ 86.201.107,80	R\$ 88.663.537,00	-
2027	R\$ 114.574.709,15	R\$ 112.964.688,87	R\$ 115.754.026,00	-
2028	R\$ 142.475.732,97	R\$ 139.774.786,24	R\$ 142.895.278,00	-
Total	R\$ 435.379.617,69	R\$ 431.332.267,60	R\$ 443.638.044,00	-
Parecerista				
Período	Cenário de Referência	Cenário B (Gradual conservador)	Cenário C (Gradual agressivo)	Cenário D (Gradual agressivo com preço CMED)*
2024	R\$ 31.480.316,55	R\$ 33.198.991,28	R\$ 33.198.991,28	R\$ 35.381.949,77
2025	R\$ 58.088.543,64	R\$ 59.977.176,51	R\$ 60.246.981,20	R\$ 63.185.380,61
2026	R\$ 84.935.395,61	R\$ 86.958.311,80	R\$ 87.464.040,84	R\$ 91.170.326,06
2027	R\$ 112.004.621,94	R\$ 114.124.846,18	R\$ 114.831.587,60	R\$ 119.316.533,53
2028	R\$ 139.287.286,44	R\$ 141.467.503,77	R\$ 142.339.590,71	R\$ 147.613.732,54
Total	R\$ 425.796.164,18	R\$ 435.726.829,54	R\$ 438.081.191,63	R\$ 456.667.922,50

Nota: * PF18% oficial da CMED para a apresentação de 130 mg de ustequinumabe (R\$ 46.917,70).

Figura 4. Cenários de impacto orçamentário incremental, versão do PARECERISTA.



Comentários sobre o impacto orçamentário total

Após realizados os ajustes inflacionários, correções de valores de administração, doses de indução, e de participação de mercado, pode-se observar que as estimativas de impacto foram significativamente diferentes daquelas obtidas pelo PROPONENTE. No cenário alternativo de preço oficial da apresentação de ustequinumabe 130mg foi possível observar um valor ainda maior de impacto acumulado em 5 anos.

Quadro 34. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e do parecerista).

Proponente			
Período	Cenário B - Referência	Cenário C - Referência	Cenário D - Referência
2024	R\$ 794.249,39	R\$ 2.602.861,38	-
2025	R\$ 131.496,65	R\$ 2.256.402,96	-
2026	-R\$ 662.129,12	R\$ 1.800.300,08	-
2027	-R\$ 1.610.020,27	R\$ 1.179.316,85	-
2028	-R\$ 2.700.946,74	R\$ 419.545,03	-
Total	-R\$ 4.047.350,10	R\$ 8.258.426,31	-
Média	-R\$ 809.470,02	R\$ 1.651.685,26	-
Parecerista			
Período	Cenário B - Referência	Cenário C - Referência	Cenário C – Referência*
2024	R\$ 1.718.674,73	R\$ 1.718.674,73	R\$ 3.901.633,22
2025	R\$ 1.888.632,86	R\$ 2.158.437,56	R\$ 5.096.836,97
2026	R\$ 2.022.916,19	R\$ 2.528.645,23	R\$ 6.234.930,45
2027	R\$ 2.120.224,24	R\$ 2.826.965,66	R\$ 7.311.911,59
2028	R\$ 2.180.217,34	R\$ 3.052.304,27	R\$ 8.326.446,10
Total	R\$ 9.930.665,36	R\$ 12.285.027,45	R\$ 30.871.758,32
Média	R\$ 1.986.133,07	R\$ 2.457.005,49	R\$ 6.174.351,66

Nota: * Considera PF18% oficial da CMED para a apresentação de 130 mg de uestequinumabe (R\$ 46.917,70).

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

Após conduzidos os ajustes propostos, observa-se que a conclusão de que há economia de recursos com a inclusão do uestequinumabe não é mais sustentada, havendo um impacto incremental positivo ao final de 5 anos em todos os cenários variando de R\$ 9.930.665,36 a R\$ 12.285.027,45, a depender do market-share adotado. A adoção do preço oficial da apresentação de uestequinumabe 130mg está associada a um incremento de mais de R\$ 30 milhões em 5 anos. Tal resultado demonstra a quão necessária é a adoção de valores equivalente nas apresentações de uestequinumabe. Tal prática, entretanto, foge da competência regulatória de mercado por não estar pautada na lista oficial de preços da CMED, podendo representar um risco de subestimação. A fragilidade deste pressuposto deve ser considerada na conclusão do impacto orçamentário da tecnologia em análise.

7.3 Discussão e conclusões

Quadro 35. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	<p>A análise de impacto orçamentário, no cenário “Gradual” base, resultou em um impacto ao orçamento de aproximadamente R\$ 794 mil no primeiro ano após a incorporação, chegando a R\$ 2,7 milhões negativos no quinto ano.</p> <p>O impacto incremental, acumulado em 5 anos, foi de aproximadamente R\$ 4 milhões negativos, ou seja, de economia.</p>	<p>Os resultados não deram suporte à conclusão do PROPONENTE sobre economia de recursos (impacto incremental negativo). Observa-se que a economia potencial acumulada no horizonte de 5 anos é essencialmente suportada pela adoção de otimização de doses em ambos os braços, o que faz com que ao longo do tempo, na fase de manutenção o tratamento com uestequinumabe fique em média mais econômico do que com vedolizumabe. Contudo, este valor é totalmente dependente do pressuposto de adoção do mesmo valor para a apresentação de 90 e 130 mg de uestequinumabe e da não consideração do peso corpóreo > 85Kg.</p>

		Considerando estes pontos, o impacto incremental será muito provavelmente positivo.
Limitações	Considerando os cenários propostos de análise de incerteza, o impacto incremental do cenário acumulado em 5 anos poderá variar entre R\$ 2,2 e R\$ 10,3 milhões negativos	Observa-se como principal limitação a dependência do resultado em valores de mercado não regulados.
Generalização dos achados Implicações para a prática	O PROPONENTE conclui que o ustequinumabe é uma importante alternativa aos pacientes com RCU no contexto da Saúde Suplementar, além de apresentar um potencial de economia de recursos para o sistema	É importante destacar que o cenário de economia só é possível assumindo-se o pressuposto de adoção do mesmo valor para a apresentação de 90 e 130 mg de ustequinumabe e a não consideração do peso corpóreo > 85Kg.

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

Ressalta-se que a inclusão do tratamento proposto pode estar associada a um impacto incremental positivo ao final de 5 anos de R\$ 9 milhões a R\$ 12 milhões. A adoção de valores diferentes pode levar a um impacto ainda maior, de aproximadamente R\$ 30 milhões em 5 anos. O PROPONENTE, entretanto, argumenta que isso não é praticado no mercado, sendo a apresentação de 130mg comercializada pelo mesmo valor da apresentação de 90mg.

7.4 Elementos pós-texto

Quadro 36. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
Referências	Adequadas	Todas as referências utilizadas foram citadas.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

8.1 Avaliação por outras agências de ATS

Quadro 37. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Parecerista
CADTH, Canadá http://www.cadthca/	A agência canadense recomenda que UST seja reembolsado para o tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta, ou intolerância a terapia sistêmica convencional ou a um biológico, ou ainda que apresentam contraindicações a estas terapias, com condições específicas: 1) o paciente deve ter atingido resposta	O PROPONENTE apresentou a recomendação final e as considerações mais relevantes. Contudo não consta a terceira condição considerada pelo CADTH para o reembolso, a saber: 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.

	<p>clínica à terapia de indução dentro de 8 semanas para que o reembolso do tratamento com UST continue durante a fase de manutenção; 2) a prescrição de UST para RCU deve ser restrita a gastroenterologistas; e 3) a recomendação foi baseada na evidência clínica do estudo UNIFI, demonstrando eficácia para indução e manutenção contra placebo, incluindo remissão livre de corticoide e cicatrização da mucosa. UST fornece mais uma opção de tratamento com diferente mecanismo de ação às outras alternativas já disponíveis (78).</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20232000131_PTC - Revisão Sistemática – página 94].</p>	<p>[disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0627%20Stelara%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20July%2020%2C%202020_for%20posting.pdf>]</p>
<p>Conitec, Brasil http://conitec.gov.br</p>	<p>Não apresentado</p>	<p>O emprego do uestequinumabe tratamento de RCU no âmbito do SUS nunca foi apreciado pela Conitec nem foi abordado no PCDT de RCU.</p> <p>No relatório de recomendação referente ao respectivo PCT consta que:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Não há ECR sobre a eficácia do uestequinumabe para indução e manutenção de remissão clínica de pacientes com RCU moderada a grave, em comparação a outros biofármacos.

		<ul style="list-style-type: none"> • As evidências são insuficientes para sustentar a superioridade do ustequinumabe em relação ao infliximabe ou a vedolizumabe, como tratamento de primeira ou segunda linha para a indução ou a manutenção de remissão clínica. Portanto, o ustequinumabe é redundante como biofármaco de primeira e segunda linha no tratamento da RCU moderada a grave, uma vez que o PCDT já endossa infliximabe e vedolizumabe para isso. • A utilidade clínica do ustequinumabe como biofármaco de terceira linha é questionável, devido à falta de evidências de eficácia em pacientes refratários ao vedolizumabe. <p>[disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_pcdt_retocolite_ulcerativa_final_514_2020.pdf>]</p>
<p>NICE, Inglaterra www.nice.org.uk</p>	<p>UST é recomendado para pacientes que não podem ser tratados com anti-TNF alfa ou apresentaram falha ao tratamento, considerando o vedolizumabe como o comparador por ser usualmente utilizado na prática clínica quando anti-TNFs não foram efetivos. Nessa</p>	<p>O PROPONENTE relatou a recomendação final e as considerações mais relevantes.</p> <p>Contudo, não consta a terceira condição considerada pelo NICE para a recomendação do ustequinumabe, a saber: a</p>

	<p>população, as razões de custo-efetividade incremental de UST comparado a vedolizumabe estão dentro da faixa considerada custo-efetiva para o <i>National Health Service</i>, levando à decisão de recomendação como uma opção para tratamento de 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 (40).</p> <p>A agência entendeu que a evidência clínica, baseada em comparações indiretas entre UST e VDZ, embasa satisfatoriamente os resultados entre os tratamentos.</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20232000131_PTC - Revisão Sistemática – página 94].</p>	<p>fabricante fornecer ustequinumabe pelo mesmo preço ou abaixo do acordado com a <i>Commercial Medicines Unit</i>.</p> <p>[disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta633/chapter/1-Recommendations>]</p>
<p>PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home</p>	<p>Não apresentado</p>	<p>O <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> (PBAC) recomendou o ustequinumabe para o tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. Apesar dos outros medicamentos disponíveis e das limitações das</p>

		<p>evidências clínicas referentes ao tratamento com ustequinumabe, foi ponderada a necessidade de opções adicionais com novos mecanismos de ação. 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. Dessa forma, não elevaria os custos para o PBS ou resultaria em uma economia modesta, representando uma opção a tratamentos com custo equivalente ou mais caro.</p> <p>[disponível em: https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2022-07/files/ustekinumab-uc-psd-july-2022.pdf]</p>
<p>SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</p>	<p>A agência avaliou e aprovou o uso de UST 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.</p>	<p>O PROPONENTE relatou a recomendação final da SMC. Adicionalmente, é importante destacar que tal recomendação se aplica apenas no contexto do Programa de Acesso do Paciente (<i>NHSScotland Patient Access Scheme – PAS</i>), proporcionando os mesmos resultados de custo-efetividade que fundamentaram a decisão do do SMC ou um</p>

	[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20232000131_PTC - Revisão Sistemática – página 94].	PAS/preço de lista que seja equivalente ou inferior. [disponível em: < ">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ustekinumab-stelara-full-smc2250/>]
Haute Autorité de santé (HAS), França https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2_986129/en/home	A agência emitiu uma opinião de reembolso positiva para UST no tratamento de terceira linha de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave que falharam (resposta inadequada, resposta perdida, intolerância ou contra-indicações) a terapia convencional (medicamentos com ácido 5-aminossalicílico, corticosteroides e imunossupressores) e pelo menos um agente biológico entre os antagonistas anti-TNF alfa e vedolizumabe. [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE - 20232000131_PTC - Revisão Sistemática – página 95].	O PROPONENTE relatou a recomendação final e as considerações mais relevantes.

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium.

8.2 Considerações sobre a implementação

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, nem de equipamentos, outras tecnologias (diagnósticas ou terapêuticas), insumos ou capacitação de recursos humanos especificamente requeridos para a correta utilização do ustekinumabe e que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

8.3. Conclusões

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.

O estudo de custo-utilidade mostrou um cenário de dominância (menor custo e maior efetividade) com o uso de ustequinumabe em comparação com vedolizumabe, considerando a perspectiva da saúde suplementar.

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização do ustequinumabe foi de – R\$ 4.047.350,00 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de 5 ANOS.

No que se refere às evidências clínicas, as três revisões sistemáticas com meta-análise em rede incluídas sugerem que, de modo geral, 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.

Quanto à custo-utilidade, observa-se que são frágeis as evidências de superioridade clínica do tratamento proposto, sendo possível argumentar a necessidade de um cenário de custo-minimização. Nesse contexto, destaca-se que, ao serem propostos ajustes de valores e doses, a tecnologia só atinge seu equilíbrio de custo incremental com possíveis reduções de preço e adoção de um longo horizonte temporal, equilibrando os custos incrementais após o primeiro ano de uso do tratamento.

No estudo de impacto orçamentário, foram conduzidos ajustes de valores, doses e de participação de mercado, sendo identificados como fatores determinantes do impacto incremental em 5 anos, que variou de R\$ 9 milhões a R\$ 12 milhões. Todos os cenários há a necessidade de adoção de valores equivalentes para o preço da apresentação de 90 e 130 mg de ustequinumabe. Sem essa garantia, pode-se estimar um impacto ainda maior, de aproximadamente R\$ 30 milhões em 5 anos.

9. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. 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.* 2022 Feb;7(2):161-170.
4. Jairath V, Chan K, Lasch K, Keeping S, Agboton C, Blake A, Patel H. 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.* 2021 Jun;15(6):711-722.
5. 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.* 2020 Sep;18(10):2179-2191.e6.
6. Welty M, Mesana L, Padhiar A, Naessens D, Diels J, van Sanden S, Pacou M. 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.* 2020 Apr;36(4):595-606.
7. Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, Vermeire S, Danese S, Higgins PDR, Kwon CS, Zhou W, Ilo D, Sharma D, Sanchez Gonzalez Y, Wang ST. Efficacy and Safety of Advanced Therapies for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis at Induction and Maintenance: An Indirect Treatment Comparison Using Bayesian Network Meta-analysis. *Crohns Colitis* 360. 2023 Mar 1;5(2):otad009.

8. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, Ford AC. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut*. 2022;71:1976-1987.
9. Panaccione R, Collins EB, Melmed GY, Vermeire S, Danese S, Higgins PDR, et al. OP34 Efficacy and safety of advanced induction and maintenance therapies in patients with moderately to severely active Ulcerative Colitis: An indirect treatment comparison using Bayesian network meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2022 Jan 21;16(Supplement_1):i037-41.
10. Sarangi SC, Pattnaik SS, Sinha S, R G. An update on efficacy and safety comparison of biologics in treatment of inflammatory bowel disease targeting TNF- α , interleukins, leukocyte trafficking, Janus-kinase, and sphingosine-1-phosphate receptor. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022 Dec 26:1-25.
11. Ma X, Xu H, Zhang D. Impact of biological agents and tofacitinib for moderate-to-severe ulcerative colitis on health-related quality of life: a protocol for a network meta-analysis. *BMJ Open*. 2021 Dec 30;11(12):e055182.
12. Rolston VS, Kimmel J, Popov V, Bosworth BP, Hudesman D, Malter LB, Hong S, Chang S. Ustekinumabe não aumenta o risco de eventos adversos: uma meta-análise de estudos randomizados controlados. *Dig Dis Sci*. 2021 maio;66(5):1631-1638.
13. Conforti C, Dianzani C, Zalaudek I, Cicala M, Persichetti P, Giuffrida R, Morariu SH, Neagu N. Spotlight on the treatment armamentarium of concomitant psoriasis and inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2022 May;33(3):1279-1286.
14. Lu X, Jarrett J, Sadler S, Tan M, Dennis J, Jairath V. Comparative efficacy of advanced treatments in biologic-naïve or biologic-experienced patients with ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Int J Clin Pharm*. 2023 Apr;45(2):330-341.
15. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26;381(13):1201-1214.
16. Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H, Tikhonov I, Panaccione R, Hisamatsu T, Scherl EJ, Leong RW, Arasaradnam RP, Afif W, Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Marano C. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis*. 2022 Aug 30;16(8):1222-1234.
17. Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ, O'Brien CD, Zhou Y, Zhang H, Adedokun OJ, Tikhonov I, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Scherl EJ, Leong RW, Rowbotham DS, Arasaradnam RP,

- Sands BE, Marano C. Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Dec;52(11-12):1658-1675.
18. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 72 p.:il.
 19. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. Cochrane, 2022.
 20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
 21. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology.* 2003 Dec;125(6):1576-82.
 22. Hartman C, Eliakim R, Shamir R. Nutritional status and nutritional therapy in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009 Jun 7;15(21):2570-8.
 23. Back IR, Marcon SS, Gaino NM, Vulcano DSB, Dorna MS, Sasaki LY. Body composition in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Arq Gastroenterol.* 2017 Apr-Jun;54(2):109-114.
 24. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.

10. ANEXOS

Anexo 1. Checklist de análise crítica: Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				11
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				11
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				12
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				12
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				11
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	X				15
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				15

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições (cont.)							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				12
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				16
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.	X				15
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				19-21, 31
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				19-21, 31
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				19-21, 31

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Custos (cont.)							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	X				11
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.		X			
Modelagem							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.			X		13-14
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	X				13-14
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.	X				16-17

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Resultados							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.			X		23-24
Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			X		23-24
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	X				23-27
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.			X		28
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				28

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				X	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				29-30
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.			X		

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
15	Não	Não foi esclarecida a data de valoração dos custos incluídos no modelo, assim como não foi citada a correção de valores passados por índices inflacionários.
16	Parcial	Não é citado e argumentado o impacto dos pressupostos de ausência de diferenças de mortalidade e de descontinuação
19	Parcial	Não foram apresentados os custos agregados por estados de saúde
20	Parcial	Não foram considerado elementos importantes das incertezas, como o horizonte temporal e a taxa de descontinuação
22	Parcial	Não foram discutidos todos os impactos de incertezas, como o horizonte temporal e os custos oficiais
26	Parcial	Foi necessário solicitar o envio de códigos em VBA e de materiais suplementares de suporte
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

Anexo 2. Checklist de análise crítica: Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				9
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				10
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				9
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.	X				9
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				10
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	X				9

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Cenários							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				10-11
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	X				10-11, 14
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	X				10-11, 14
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.	X				10-11, 14
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				X	
População-alvo							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.	X				10

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.n e
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				12-13,22
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				12-13,22
Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				12-13,22
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.		X			
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.		X			

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.n e
Impacto orçamentário							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara (<i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	X				10
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				15-19
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	X				15-19
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	X				15-19
Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	X				20
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				20

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				X	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	X				21
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reprodutível.	X				

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:

Item	Julgamento	Justificativas e observações
16	Não	Não foi argumentada a ausência de custos diretos com hospitalizações e cirurgias. Todavia, a estratégia é conservadora assumindo a equivalência terapêutica
17	Não	Não foi esclarecida a data de valoração dos custos incluídos no modelo, assim como não foi citada a correção de valores passados por índices inflacionários.
24	n/a	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.

Anexo 3. Planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA (anexo externo).

Anexo 4. Declaração de potenciais conflitos de interesses (anexo externo).