



Better Health, Brighter Future

**VEDOLIZUMABE (Entyvio®) PARA O
TRATAMENTO DA DOENÇA DE CROHN
MODERADA A GRAVE ATIVA APÓS FALHA,
INTOLERÂNCIA OU CONTRAINDIÇÃO A
UM ANTI-TNF**

Dossiê de Evidências Clínicas e Econômicas

2024

Autores:

Adalton Ribeiro (Consultor sênior) - IQVIA

Bruno Rosa (Consultor) - IQVIA

Felipe Mainka (Consultor) - IQVIA

Mariana Ribeiro (Analista) - IQVIA

Revisores:

Paulo Souza (Gerente de Acesso Estratégico) - Takeda

Tania Barreto (Gerente Médica) - Takeda

Declaração de conflito de interesses:

Os autores deste documento são funcionários da TAKEDA e/ou receberam honorários para a elaboração desse documento. A TAKEDA é comprometida com o rigor metodológico e transparência dos métodos de pesquisa apresentados a seguir.

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	10
RESUMO EXECUTIVO	12
1 INTRODUÇÃO	15
1.1. Características clínicas.....	15
1.2. Sinais e sintomas.....	15
1.3. Diagnóstico.....	16
1.4. Classificação de gravidade da doença de crohn.....	17
1.5. Epidemiologia.....	17
1.6. Objetivos terapêuticos (STRIDE).....	18
1.7. Tratamentos.....	20
1.7.1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) (24)	21
1.8. Diretrizes Clínicas em pacientes com DC moderada a grave ativa com falha a anti-TNF	22
1.8.1 European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (19).....	22
1.8.2 American Gastroenterological Association (AGA) (28).....	23
1.8.3 Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB) (29)	23
1.9. Ônus da doença	23
1.10. Necessidades médicas não atendidas.....	24
2. FICHA TÉCNICA VEDOLIZUMABE	27
2.1. Informações gerais	27
2.1.1. Contraindicações.....	27
2.1.2. Cuidados e precauções	28
2.1.3. Eventos adversos	28
2.2. Preço proposto.....	28
2.3. Evidências adicionais do vedolizumabe	29
2.3.1. Revisão sistemática (Cochrane) do vedolizumabe na DC.....	30
2.3.2. Estudos observacionais em pacientes com DC virgens de biológico – proxy para pacientes contraindicados a anti-TNF	30
2.3.3. Estudo observacional retrospectivo do sequenciamento de biológicos na DC – desfechos em pacientes falhados a anti-TNF	32
3. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	35
3.1. Revisão sistemática - metodologia	35
3.2. Revisão sistemática – resultados	36

3.3. Descrição breve do estudo incluído na síntese de evidências e desfechos relevantes	39
3.3.1. Singh et al. (2018) – Revisão sistemática (RS) com metanálise em rede (MAR) (58)	39
3.3.2. Singh et al. (2021) – RS com MAR (59)	43
3.3.3. Pagnini et al. (2018) – RS com MAR (60)	45
3.3.4. Onali et al. (2022) – Coorte retrospectiva (61).....	46
3.3.5. Kawalec et al. (2018) – RS com comparação indireta (62)	49
3.3.6. Discussão	51
3.4. Avaliação do risco de viés	55
3.4.1. AMSTAR II	55
3.4.2. ROBINS-I	56
3.5. Avaliação da certeza da evidência	56
4 ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO	58
4.1. Resumo das características da análise de custo-minimização.....	58
4.2. Objetivo	59
4.3. População-alvo	59
4.4. Perspectiva.....	60
4.5. Horizonte temporal	60
4.6. Intervenção e comparador	61
4.7. Taxa de Desconto.....	61
4.8. Desfechos econômicos.....	61
4.9. Métodos do modelo econômico	62
4.9.1. Custo de tratamento.....	62
Resultado.....	65
4.9.2. Cenário base	65
4.9.3. Cenário alternativo	68
4.10. Análise de sensibilidade determinística	69
5 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	73
5.1. Resumo das características da análise de impacto orçamentário	73
5.2. Objetivo	73
5.3. Intervenção e comparador	73
5.4. Perspectiva da análise.....	74
5.5. Horizonte temporal e taxa de desconto	74
5.6. Estimativa da população elegível	74
5.7. Parâmetros de custos e uso de recursos	76

5.8.	Taxa de difusão (market-share).....	76
5.9.	Resultados.....	77
5.9.1	Cenário sem a bonificação do ustekinumabe IV 130 mg	77
5.9.2	Cenário com a bonificação do ustekinumabe IV 130 mg	80
5.9.3.	Análise de sensibilidade determinística	80
6	DISCUSSÃO SOBRE AS ANÁLISES ECONÔMICAS	82
7	RECOMENDAÇÕES AGÊNCIAS INTERNACIONAIS	83
7.1.1.	CADTH	83
7.1.2.	NICE	83
7.1.3.	PBAC	83
7.1.4.	SMC	84
8	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	85
9	REFERÊNCIAS	87
	ANEXO 1 – Estratégia de busca.....	100
	ANEXO 2 - Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra.....	102
	ANEXO 3 – Crohn's disease Activity Index (CDAI).....	106
	ANEXO 4 – Índice de Harvey-Bradshaw (IHB).....	107

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Progressão do dano digestivo e da atividade inflamatória em um paciente teórico com DC.....	16
Figura 2. (A) Incidência e (B) Prevalência por 100.000 indivíduos (1990–2016).....	18
Figura 3. Alvos terapêuticos da doença de Crohn	20
Figura 4. Taxas cumulativas ponderadas de resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa e persistência do tratamento por 36 meses de tratamento independentemente da localização da doença.	32
Figura 5. Efetividade dos biológicos na Doença de Crohn após falha do anti-TNF.....	33
Figura 6. Efetividade dos biológicos na Doença de Crohn em diferentes linhas de tratamento.....	33
Figura 7. Fluxograma Prisma.....	37
Figura 8. Eficácia comparativa de vedolizumabe versus ustequinumabe para indução de remissão clínica e resposta clínica em pacientes com doença de Crohn moderada a grave com exposição prévia a agentes anti-TNF.	40
Figura 9. Eficácia comparativa de vedolizumabe versus ustequinumabe para manutenção da remissão clínica e risco de qualquer infecção em pacientes com doença de Crohn moderada a grave com exposição prévia a agentes anti-TNF.	42
Figura 10. Eficácia comparativa de agentes biológicos para indução de remissão clínica e resposta clínica em pacientes expostos a produtos biológicos com doença de Crohn moderada a grave – remissão clínica (células azul) e resposta clínica (células verde).	44
Figura 11. Análise comparativa de vedolizumabe versus ustequinumabe quanto ao risco de eventos adversos graves e quaisquer infecções em pacientes com doença de Crohn moderada a grave – eventos adversos graves (células laranjas) e risco de infecções (células amarelas)	45
Figura 12. Resultados da metanálise em rede e classificação de tratamentos para os desfechos de indução da remissão clínica (A) e indução da resposta clínica (B) em pacientes com doença de Crohn moderada a grave com experiência previa com anti-TNFs.....	46
Figura 13. Diferenças entre vedolizumabe e ustequinumabe quanto aos desfechos de interesse.	48
Figura 14. Comparação indireta de vedolizumabe versus ustequinumabe para remissão clínica em uma população de pacientes com doença de Crohn com falha ou intolerância ao tratamento com terapias anti-TNF. (A) Fase de indução da terapia; (B) Fase de manutenção da terapia.	50
Figura 15. Comparação indireta de ustequinumabe e vedolizumabe para resposta clínica na fase de indução da terapia (6 semanas). (A) Resposta clínica na subpopulação de pacientes com doença de Crohn com falha ou intolerância ao tratamento com anti-TNFs; (B) não respondedores secundários.....	51
Figura 16. Avaliação de risco de viés pela ferramenta ROBINS-I.	56
Figura 17. Custo de tratamento do 1º ano: Fase de indução + manutenção (Cenário 1).	66
Figura 18. Custo de tratamento do 2º ano: Fase de manutenção (Cenário 2).	67
Figura 19. Custo de tratamento do 1º e 2º ano: (Cenário 3).	68
Figura 20. Custo de tratamento do 1º e 2º ano no cenário alternativo.....	69

Figura 21. Diagrama tornado - Resultados da análise de sensibilidade determinística da análise da análise de custo-minimização: Cenário 1.....	71
Figura 22. Diagrama tornado - Resultados da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário.....	81

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1. Tempo para atingir desfechos em função da terapia biológica utilizada	20
Tabela 2. Ficha com a descrição técnica de vedolizumabe.	27
Tabela 3. Preço vedolizumabe para a submissão atual.....	28
Tabela 4. Pergunta PICO revisão sistemática.	35
Tabela 5. Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura.	38
Tabela 6. Risco de viés avaliado pela ferramenta AMSTAR II.	55
Tabela 7. Classificação da certeza da evidência pelo GRADE para os desfechos críticos e importantes.....	57
Tabela 8. Características da análise de custo-minimização.....	59
Tabela 9. Cenários do modelo econômico.	62
Tabela 10. Custos unitários.....	64
Tabela 11. Custo de tratamento do 1º ano: Fase de indução + manutenção (Cenário 1).	65
Tabela 12. Custo de tratamento do 2º ano: Fase de manutenção (Cenário 2).	66
Tabela 13. Custo de tratamento do 1º e 2º ano: (Cenário 3).	67
Tabela 14. Custo de tratamento do 1º e 2º ano no cenário alternativo	68
Tabela 15. Parâmetros considerados na análise de sensibilidade determinística.....	70
Tabela 16. Resumo das características da Análise de Impacto Orçamentário	73
Tabela 17. Parâmetros considerados na estimativa da população elegível.	75
Tabela 18. População elegível para uso de vedolizumabe e/ou ustekinumabe.	75
Tabela 19. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário atual	77
Tabela 20. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário conservador)	77
Tabela 21. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário moderado)	77
Tabela 22. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário agressivo)....	77
Tabela 23. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário atual	78
Tabela 24. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário conservador).....	78
Tabela 25. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário moderado).....	78
Tabela 26. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário agressivo).....	78
Tabela 27. Resultado de impacto orçamentário no cenário conservador.....	79
Tabela 28. Resultado de impacto orçamentário no cenário moderado.....	79
Tabela 29. Resultado de impacto orçamentário no cenário agressivo	79
Tabela 30. Estratégias de busca para a revisão sistemática.	100

LISTA DE ABREVIATURAS

Sigla	Descrição
AGA	<i>American Gastroenterological Association</i>
ANCA	Anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos
ASCA	Anticorpos contra <i>saccharomyces cerevisiae</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CDAI	<i>Crohn's disease Activity Index</i>
CDEC	<i>Canadian Drug Expert Committee</i>
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
EAs	Eventos adversos
ECCO	<i>European Crohn's and Colitis Organization</i>
ECRs	Ensaios clínicos randomizados
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQol 5-Dimensions visual analogue scale</i>
GEDIIB	Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
IHB	Índice Harvey Bradshaw
IL-12	Interleucina 12
IL-23	Interleucina 23
IOIBD	<i>International Organization for the Study of IBD</i>
IV	Intravenoso
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
LMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
MAR	Meta-análise em rede
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>
NF- kB	Via de sinalização do fator nuclear-κB
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NK	Células natural killer
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C-reativa
RoB 2.0	<i>Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials</i>
RR	Risco Relativo
RS	Revisão Sistemática
SC	Subcutâneo
SF-36	<i>36-item Short-Form Health Survey</i>
SIH	Sistema de Informações Hospitalares

SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
STRIDE	<i>Selecting Therapeutic Targets in IBD</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
Anti-TNF-α	Antagonista de fator de necrose tumoral alfa
TNF	Fator de necrose tumoral
WPAI-CD	<i>Work Productivity and Activity Impairment–CD scale</i>

APRESENTAÇÃO

A Takeda é uma **líder biofarmacêutica global** com 243 anos de história e presente no Brasil há 70 anos. Nossos valores sólidos têm os **pacientes no centro de todas as ações**, as quais são orientadas por princípios éticos de integridade, justiça, honestidade e perseverança. Temos o **compromisso de proporcionar acesso formal** aos nossos produtos e serviços, atuando de forma independente ou em colaboração com outras organizações e governos para encontrar soluções que tenham um impacto positivo, contínuo e significativo sobre os pacientes.

Nesse sentido, a Takeda submete à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), o dossiê para **incorporação de vedolizumabe** ao Sistema Único de Saúde (SUS) com o objetivo de buscar alternativas para **tratamento da doença de Crohn (DC) moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicados a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF)**,

O que esse dossiê tem de novidade em relação ao submetido em 2022?

- Visão atualizada sobre a DC, seu diagnóstico e tratamento com embasamento na literatura científica atualizada (2022-2024).
- Incorporação ao SUS de um novo comparador (ustequinumabe) para a população que apresentou falha, intolerância ou contraindicados aos tratamentos com antagonistas do TNF-alfa.
- Proposta de incorporação do vedolizumabe comparado ao ustequinumabe.
- Evidências clínicas novas, por comparações indiretas, mostrando que vedolizumabe e ustequinumabe apresentam desfechos de eficácia, efetividade e segurança semelhantes.
- Nova proposta de preço para incorporação do vedolizumabe.

Comparativo das submissões préias do vedolizumabe para DC

Relatório	Relatório 450/2019	Relatório 753/2022	Dossiê atual
População	Doença de Crohn moderada a grave	DC moderada a grave, após falha, intolerância ou contraindicação aos anti-TNF	DC moderada a grave, após falha, intolerância ou contraindicação aos anti-TNF
Comparador (PICOS)	Anti-TNFs e placebo	Placebo + terapia convencional	Ustequinumabe
Publicações incluídas	4	3	5
Tipos de estudos	Revisão sistemática com metanálise (n=2) e Ensaios clínicos randomizados (n=2)	Revisão sistemática com metanálise (n=1) e Ensaios clínicos randomizados (n=2)	Revisão sistemática com metanálise (n=3), Estudo de coorte (n=1) e Estudo de comparação indireta (n=1)
Desfechos avaliados	Indução e manutenção de remissão clínica, cicatrização de mucosa, eventos adversos graves e óbitos	Indução e manutenção de remissão clínica, resposta clínica, eventos adversos, eventos adversos graves	Indução e manutenção de remissão clínica, resposta clínica, qualidade de vida, eventos adversos, eventos adversos graves
Tipo de avaliação econômica	Custo-minimização	Custo-efetividade/utilidade	Custo-minimização
Comparador da avaliação econômica	Anti-TNFs	Terapia convencional	Ustequinumabe

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vedolizumabe (Entyvio®)

Indicação bula: Tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn (DC) moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF).

População-alvo proposta: Pacientes com doença de Crohn (DC) moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF.

Demandante: Takeda Pharma Ltda.

Introdução: A DC é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por inflamação transmural do trato gastrointestinal, e sua fisiopatologia envolve uma interação complexa entre susceptibilidade genética, fatores imunológicos e ambientais (1). Em todo o mundo, a incidência de DC está aumentando, sendo maior em nações do ocidente (2). No Brasil, a prevalência da DII aumentou de 30,0/100.000 em 2012 para 100,1/100.000 em 2020; com a prevalência da DC crescendo de 12,6/100.000 a 33,7/100.000 no mesmo período (3).

Pergunta: “Entyvio® (vedolizumabe) é eficaz e seguro para pacientes com DC ativa moderada a grave após falha, intolerância ou contraindicação aos anti-TNF, comparado ao ustekinumabe?”

Evidências clínicas: Esta revisão sistemática incluiu 5 estudos para análise, sendo 3 revisões sistemáticas com metanálise em rede; 1 coorte retrospectiva; e 1 estudo de comparação indireta. Os desfechos de interesse incluem indução da remissão clínica; manutenção da remissão clínica; resposta clínica; eventos adversos; eventos adversos graves e risco de infecções.

O conjunto de evidências suporta afirmar que vedolizumabe é tão eficaz e seguro quanto ustekinumabe na avaliação dos desfechos de indução e manutenção da remissão clínica; resposta clínica; e ocorrência de EA, além de eventos adversos graves, na população de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que falharam previamente ao uso de terapias anti-TNF. Não houve

diferença estatisticamente significante entre vedolizumabe e ustequinumabe na maioria dos desfechos aferidos.

As revisões sistemáticas com metanálise foram avaliadas como de boa qualidade pela aplicação do AMSTAR-2 (risco de viés baixo a moderado) e a certeza da evidência avaliada por GRADE foi considerada alta nos desfechos críticos de remissão e resposta clínica e moderada nos desfechos de segurança.

Avaliação econômica: Todos os estudos incluídos na revisão sistemática sugerem a similaridade de desfechos entre os tratamentos. Por exemplo, a revisão sistemática com metanálise em rede de Singh, publicada em 2018 e atualizada em 2021, é um estudo com alta qualidade (baixo risco de viés) que comparou o vedolizumabe com o ustequinumabe e demonstrou que, para o tratamento de pacientes com DC moderada a grave, a eficácia e a segurança de ambos os tratamentos foram consideradas equivalentes. Portanto, o modelo de avaliação adotado foi o de custo-minimização. O horizonte temporal adotado foi de 2 anos, comparando os custos de aquisição e administração dos medicamentos vedolizumabe versus ustequinumabe.

No caso base, foi considerado o custo da aquisição da fase de indução do ustequinumabe pela média ponderada do Banco de Preços em Saúde (BPS) e, no caso alternativo, foi considerada a doação da fase de indução do ustequinumabe, conforme proposto no relatório Conitec N° 864 (4).

O custo total do primeiro ano de tratamento com vedolizumabe e ustequinumabe (Análise 1) foi de R\$ 25.125,04 e R\$ 93.148,60, respectivamente (-R\$ 68.023,56 de decréscimo). No segundo ano de tratamento no caso base (Análise 2), o custo total com vedolizumabe e ustequinumabe foi de R\$ 21.984,41 e R\$ 32.088,50, respectivamente, com um decréscimo de -R\$ 10.104,09. O custo total em 2 anos no caso base (Análise 3) foi de R\$ 47.109,45 e R\$ 125.237,10, respectivamente, resultando em -R\$ 78.127,65 na utilização do vedolizumabe. (valor negativo - decréscimo). No cenário alternativo, em que a indução do ustequinumabe é bonificada ao SUS, a utilização do vedolizumabe também resulta em diminuição dos custos em 2 anos de -R\$ 10.650,48.

Análise de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário (AIO) comparou os cenários com e sem vedolizumabe em um horizonte temporal de

cinco anos. Foi adotada uma abordagem epidemiológica para estimar a população elegível. Três cenários foram avaliados com base na taxa de difusão da tecnologia.

No cenário conservador, a análise estimou 2.620 pacientes a serem tratados com vedolizumabe no primeiro ano, chegando a 4.511 no quinto ano. A incorporação do vedolizumabe resultaria em uma redução do impacto orçamentário em 5 anos de aproximadamente -R\$ 338 milhões ao SUS. No cenário moderado, a incorporação do vedolizumabe resultaria em uma redução do impacto orçamentário de aproximadamente -R\$ 421 milhões ao SUS e no cenário agressivo haveria redução de aproximadamente -R\$ 533 milhões ao SUS.

Mesmo se considerarmos a proposta de bonificação do ustekinumabe, em um horizonte de cinco anos, a incorporação do vedolizumabe estaria associada a reduções de aproximadamente -R\$ 153 milhões (cenário conservador), de -R\$ 176 milhões (cenário moderado) e de -R\$ 226 milhões (cenário agressivo)

Recomendações internacionais: O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), e o Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recomendam que vedolizumabe seja reembolsado pelo tratamento de adultos com doença de Crohn (DC) ativa, moderada a grave. Ainda o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendam vedolizumabe como opção de tratamento de DC ativa moderada a grave caso haja falha na terapia anti-TNF, ou caso haja intolerância do paciente aos anti-TNF.

Considerações finais: Com base nessas evidências, é possível concluir que o vedolizumabe é eficaz e seguro para o tratamento de adultos com DC moderada a grave ativa, trazendo uma nova classe terapêutica ao alcance dos pacientes que sofrem com DC. Uma vez que o tratamento de DC implica em trocas e sequenciamentos da farmacoterapia, vedolizumabe torna-se uma peça-chave na estratégia de controle de DC, podendo agregar-se ao acervo de medicamentos disponíveis para DC no SUS, atendendo às necessidades clínicas de inúmeros pacientes cujo plano terapêutico necessita adequação.

1 INTRODUÇÃO

1.1. Características clínicas

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) que resulta da ativação imune da mucosa. A DC se caracteriza pela inflamação crônica que afeta qualquer parte do trato gastrointestinal. No entanto, as áreas mais comumente afetadas pela doença incluem o íleo terminal, o ceco, a área perianal e o cólon. As lesões endoscópicas decorrentes da DC se apresentam de forma alternada, ou seja, há áreas de inflamação em vários graus (como eritema, friabilidade, erosões e úlceras), interpostas com a mucosa de aparência normal (5,6).

Entretanto, as DII são doenças imunes sistêmicas e, além do trato gastrointestinal, afetam outros órgãos (7). Sintomas sistêmicos como dor abdominal, perda de peso e diarreia crônica podem estar presentes (8).

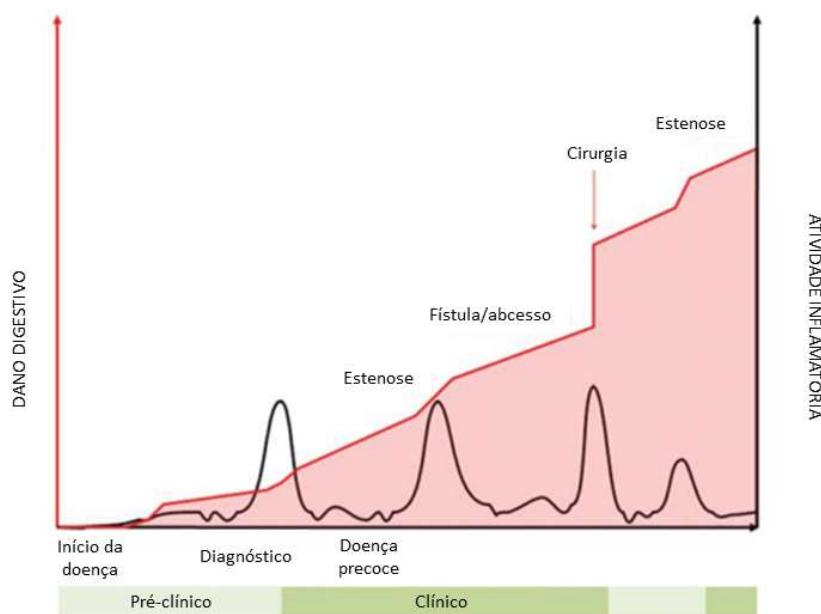
A etiologia da DC engloba aspectos genéticos, imunológicos e ambientais (p.ex. tabagismo; uma dieta com baixo teor de fibras e vitamina D; exposição a antibióticos, contraceptivos orais e anti-inflamatórios não esteroidais), os quais podem contribuir para o risco de aparecimento e/ou progressão da doença (4). As DII originam um quadro de disbiose (desequilíbrio da flora bacteriana), o que reduz a diversidade do microbioma intestinal. Portanto, supõe-se que a DC possa ser desencadeada por mudanças neste microbioma ou pela ruptura da mucosa intestinal (5).

1.2. Sinais e sintomas

A DC geralmente segue um curso recidivante e remitente (episódios de agudização seguidos de remissão clínica) (Figura 9) (9). As recidivas são caracterizadas por sintomas clínicos associados a sinais biológicos, endoscópicos e histológicos de inflamação (9). Mesmo durante períodos de remissão clínica, o intestino não fica livre de lesões, a inflamação subclínica pode persistir e há uma evolução para estenose fibrostenótica ou lesões penetrantes (fístula e abscesso) do intestino, refletindo um curso progressivo e destrutivo da

doença nas fases posteriores da doença, resultando em dano estrutural do intestino (9). A ressecção cirúrgica do intestino é frequentemente necessária para tratar estenoses, fistulas ou abscessos, e deve-se reconhecer que o intestino ressecado cirurgicamente é a manifestação final do dano intestinal (9). Após a cirurgia, este ciclo recorre frequentemente, levando à perda progressiva da função intestinal e à incapacidade ((9)).

Figura 1. Progressão do dano digestivo e da atividade inflamatória em um paciente teórico com DC.



Fonte : Adaptado de Pariente et al (2011) (9).

1.3. Diagnóstico

O diagnóstico da DC é realizado por meio dos achados clínicos, exames de imagens endoscópicos e/ou radiológicos. Por vezes, um exame histopatológico pode ser necessário (10). Ressalta-se que o diagnóstico tardio da DC está relacionado a aumento no dano intestinal, na fibrose e na incapacidade relacionada à doença (11).

Além disso, o monitoramento dos pacientes com DC envolvendo o cólon pela calprotectina fecal (CF) é recomendado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) (12).

1.4. Classificação de gravidade da doença de crohn

Entre várias escalas, o Índice de Atividade da Doença de Crohn (do inglês, *Crohn's disease activity index – CDAI*) (**ANEXO 3** – *Crohn's disease Activity Index (CDAI)*) e o Índice Harvey Bradshaw (IHB) (**ANEXO 4** – Índice de Harvey-Bradshaw (IHB)) são mais frequentemente utilizados para avaliar a gravidade da doença (13).

A diferenciação entre doença ativa e em remissão pode ser feita com base no Índice de Harvey-Bradshaw (IHB). Esse índice é mais simples e mantém uma boa correlação com o CDAI. O manejo dos pacientes ocorre em função da gravidade da doença: doença leve moderada ou grave. (13)

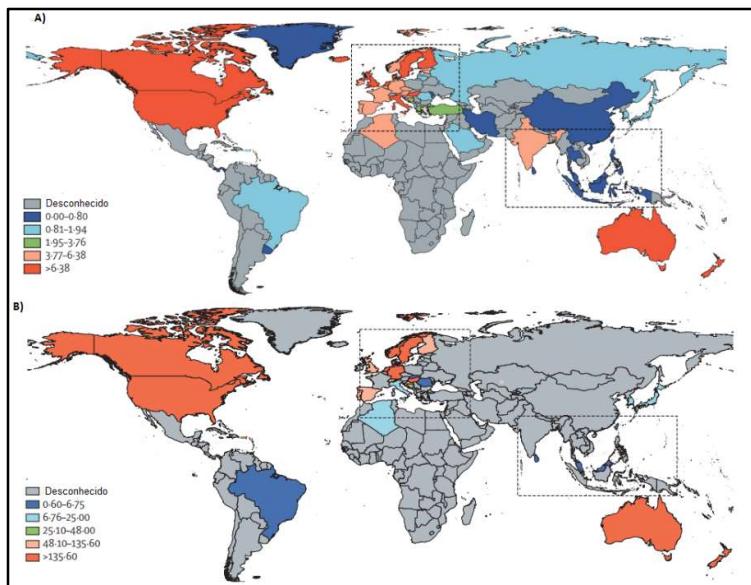
Pacientes com doença leve a moderada (IHB igual a 5, 6 ou 7) costumam ser atendidos só ambulatorialmente, toleram bem a alimentação, estão bem hidratados e não apresentam perda de peso superior a 10%, sinais de toxicidade, massas dolorosas à palpação ou sinais de obstrução intestinal. (13)

Pacientes com doença moderada a grave (IHB igual ou superior a 8) têm o estado geral bastante comprometido e apresentam ainda um ou mais dos seguintes sintomas: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3 ou mais evacuações por dia). Pacientes com manifestações graves/fulminantes usualmente têm IHB superior a 8, não alcançaram sucesso com o tratamento ambulatorial ou apresentam febre alta, vômitos persistentes e sinais obstrutivos intestinais. (13)

1.5. Epidemiologia

Em todo o mundo, a DC tem uma incidência que varia de 3 a 20 casos por 100.000 pessoas, com uma leve predominância entre as mulheres. A doença geralmente se manifesta na segunda e terceira décadas de vida, mas pode ocorrer em qualquer faixa etária (Figura 2) (10).

Figura 2. (A) Incidência e (B) Prevalência por 100.000 indivíduos (1990–2016).



Fonte: adaptado de Ng et al. (2017) (14)

A incidência de DC diminuiu 3,2% ao ano, de 3,7/100.000 em 2012 para 2,7/100.000 em 2020 no Brasil, mas a prevalência da doença vem aumentando no país, com dado de 2020 igual a 33.7/100,000 habitantes (3).

Pesquisas realizadas no Brasil indicam que a DC afeta principalmente adultos jovens, que estão na faixa etária economicamente ativa. A idade média de diagnóstico varia de 36 a 43 anos (\pm 14–16), e quase 60% dos indivíduos foram diagnosticados com a DC na faixa etária de 17 a 40 anos. Além disso, observa-se uma predominância do sexo feminino (55–63%) entre os pacientes (8,15,16).

1.6. Objetivos terapêuticos (STRIDE)

O conhecimento sobre os desfechos clinicamente relevantes é crucial para melhorar o manejo de pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII). O programa *Selecting Therapeutic Targets in IBD* (STRIDE) foi iniciado pela *International Organization for the Study of IBD* (IOIBD) em 2013, usando um processo de consenso de especialistas baseados em evidências (17).

A atualização das recomendações sobre os alvos terapêuticos, conhecida como STRIDE-II, foi publicada em abril de 2021. Segundo essa iniciativa, a

introdução rápida do medicamento apropriado, de acordo com objetivos de tratamento bem definidos (*tratamento direcionado a alvos*), é fundamental para o gerenciamento da Doença de Crohn (DC) e da retocolite ulcerativa.

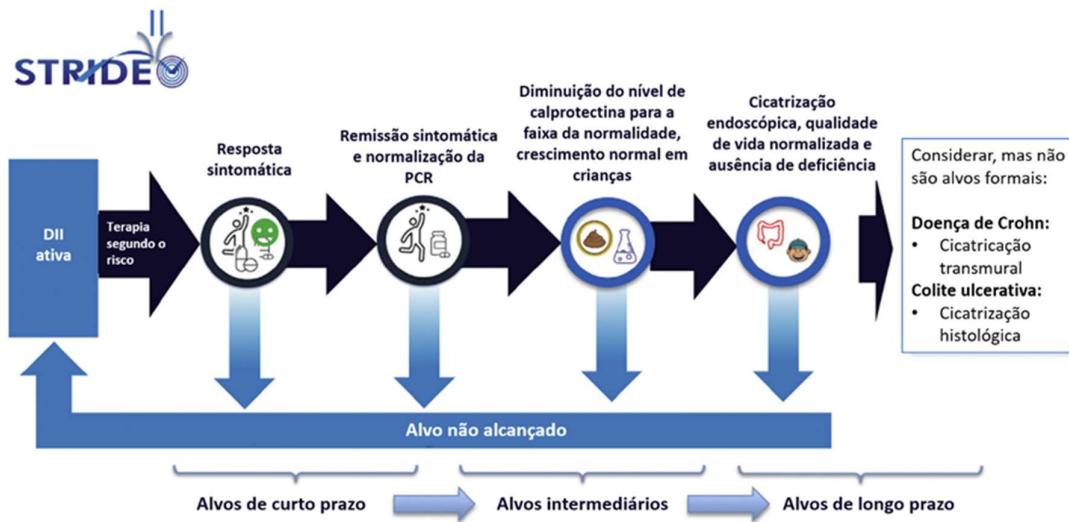
O STRIDE-II identificou os seguintes alvos como os mais importantes na Doença de Crohn (Figura 3):

1. **Resposta Clínica e Remissão Clínica:** Atingir uma melhora significativa dos sintomas (resposta clínica) e, eventualmente, a ausência completa dos sintomas (remissão clínica).
2. **Cicatrização Endoscópica:** Verificar, através de exames endoscópicos, que a inflamação no intestino foi reduzida ou eliminada.
3. **Normalização da Proteína C-reativa/Taxa de Sedimentação de Eritrócitos e Calprotectina:** Estes são marcadores de inflamação no sangue e nas fezes. A normalização desses níveis indica que a inflamação está sob controle.

Os alvos estão organizados em objetivos de curto, médio e longo prazo:

1. **Curto prazo:** Um objetivo imediato é aliviar os sintomas desconfortáveis, como dor abdominal e diarreia, o que é considerado extremamente importante pelos pacientes. Atingir resposta clínica também é um desfecho de curto prazo.
2. **Médio prazo:** Os biomarcadores inflamatórios foram incluídos como alvos formais de médio prazo.
3. **Longo prazo:** os alvos incluem a remissão clínica a longo prazo, a cicatrização endoscópica, a ausência de incapacidade e a restauração da qualidade de vida em adultos.

Figura 3. Alvos terapêuticos da doença de Crohn



Fonte: adaptado de Turner et al. (2021) (17)
DII: doença inflamatória intestinal; PCR: proteína-C reativa

As recomendações do STRIDE são focadas na prática clínica em vez de serem específicas para ensaios clínicos. O tempo para alcançar e medir esses objetivos varia com base na terapia e no mecanismo de ação específico, mensurada desde o início do tratamento até a avaliação do desfecho (Tabela 1)

Tabela 1. Tempo para atingir desfechos em função da terapia biológica utilizada

Tempo para atingir o desfecho (Semanas)	Resposta clínica	Remissão clínica	Normalização PCR	Redução calprotectina fecal	Cicatrização endoscópica
Vedolizumabe	11	17	15	17	24
Ustequinumabe	7	13	11	14	19
Anti-TNF	2-4	4-6	9	11	17

Fonte: adaptado de Turner et al. (2021) (17)

1.7. Tratamentos

O tratamento clínico para DC é realizado com medicamentos da classe dos aminossilicílicos, corticoesteroides, antibióticos e imunossupressores. O

tratamento para DC é determinado pela gravidade e pela forma de apresentação da doença. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT), em sua publicação de 2017, apresenta o algoritmo recomendado para o tratamento de DC de moderada a grave.

O corticosteroide é o medicamento convencional para induzir a remissão. Outros medicamentos imunomoduladores e terapias biológicas, podem ser associados com o objetivo de reduzir a inflamação dos tecidos.

Casos mais agressivos de DC requerem o uso vitalício de terapias avançadas, incluindo agentes biológicos, sendo dividido em indução e manutenção de remissão (18). Vedolizumabe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um TNF- α (19).

Em alguns casos, pode ser necessária uma intervenção cirúrgica para tratar complicações, sendo o tratamento de estenoses (estreitamento) intestinais a indicação cirúrgica mais comum. Recentemente, tem havido uma diminuição no número de pacientes com DC que passam por cirurgias. Isso se deve, em parte, ao desenvolvimento e uso de novas opções terapêuticas para tratar a doença (19).

A avaliação, tratamento e monitorização destes pacientes envolvem, na maioria das vezes, a colaboração de um médico clínico (gastroenterologista) e um cirurgião (coloproctologista ou especialista em aparelho digestivo), dependendo da apresentação, localização e extensão da doença (20–23).

1.7.1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (PCDT) (24)

O esquema de tratamento do PCDT para DC se baseia na gravidade dos sintomas de DC. Pacientes com DC grave a moderada possuem recomendação de início de tratamento com corticoides (prednisona 40 a 60 mg/dia), ou imunossupressores (azatioprina 2,0 a 2,5 mg/kg/dia, em dose única diária), ou

agentes biológicos (anti-TNF como infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol) (24).

Outros medicamentos foram recomendados pela CONITEC desde a última atualização do PCDT: Ustequinumabe para o tratamento de DC moderada a grave ativa em pacientes falhados, intolerantes ou contraindicados ao tratamento com anti-TNF; e infliximabe subcutâneo para o tratamento de pacientes com DC moderada a grave que apresentaram respostas inadequadas às terapias convencionais (25,26).

É importante ressaltar que a atualização do PCDT para DC está em andamento em 2024, assim a possibilidade de recomendação de incorporação do vedolizumabe por parte da Conitec poderia compor este processo atual de revisão do PCDT, contribuindo pelo acesso dos pacientes as opções de terapias inovadoras para a condição clínica em questão (24,27).

1.8. Diretrizes Clínicas em pacientes com DC moderada a grave ativa com falha a anti-TNF

1.8.1 European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (19)

A *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)* divulgou em 2024 a diretriz voltada para o tratamento clínico de pacientes com DC (19). As recomendações para o cuidado desses pacientes são apresentadas abaixo:

- Indução de remissão:
 - Vedolizumabe e ustequinumabe são recomendados para indução de remissão em pacientes com DC moderada a grave com resposta inadequada à terapia convencional e/ou terapia anti-TNF (19).
- Manutenção da remissão:
 - A diretriz recomenda o uso de vedolizumabe e ustequinumabe para manter a remissão clínica em pacientes com DC que alcançaram remissão com estes medicamentos (19).

1.8.2 American Gastroenterological Association (AGA) (28)

No ano de 2021, a *American Gastroenterological Association* (AGA) fez uma atualização em suas diretrizes para o cuidado de pacientes com DC (28). As recomendações atualizadas para o tratamento de pacientes com doença moderada a grave são apresentadas a seguir:

- Em pacientes ambulatoriais adultos com DC moderada a grave que nunca responderam ao anti-TNF (falha primária), a AGA recomenda o uso de ustekinumabe e sugere o uso de vedolizumabe em vez de nenhum tratamento para a indução da remissão.

1.8.3 Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB) (29)

As recomendações do GEDIIB para medicamentos biológicos estão contidas no consenso publicado em 2022 (29).

- Vedolizumabe

O vedolizumabe é eficaz na indução e na manutenção da remissão da DC em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional e com falha à terapia anterior com biológicos anti-TNF (29).

- Ustekinumabe

O ustekinumabe é eficaz na indução e na manutenção da remissão da DC em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional, incluindo pacientes com falha anterior à terapia anti-TNF (29).

1.9. Ônus da doença

A DC é capaz de causar sintomas intestinais debilitantes e danos intestinais contínuos. Pacientes diagnosticados em uma idade precoce frequentemente necessitam de tratamentos medicamentosos de longa duração e podem enfrentar complicações que levam a hospitalizações e cirurgias (5). O tempo médio desde o início dos sintomas até o diagnóstico ainda permanece em

um ano (30). Mais de 40% dos pacientes demoram mais de um ano até terem o diagnóstico, sendo que 12% levaram mais de 5 anos para serem diagnosticados no SUS (31).

A DC é uma condição que tem um impacto significativo nos índices de morbidade e mortalidade. Em relação a esta população, algumas evidências apontam que a média de idade no momento do diagnóstico e do óbito são de cerca de 25–40 e 60 anos ou mais, respectivamente. (32–35).

Adicionalmente, a DC afeta gravemente a qualidade de vida dos pacientes e das suas famílias em termos psicológicos, sociais e econômicos (36). O grave impacto na qualidade de vida dos pacientes brasileiros com DC moderada a grave já foi documentado, sendo evidenciado pelo prejuízo na produtividade do trabalho e pelo aumento no número de cirurgias e hospitalizações, em comparação com aqueles que não têm a doença ou que apresentam uma atividade leve dela. (37).

Além do impacto clínico, a DC tem um impacto econômico significativo nos sistemas de saúde e governos. No Brasil, o número de beneficiários com benefício ativo do INSS por causa de DII representava 0,01% dos beneficiários totais da previdência ao passo que o total gasto com estes beneficiários totalizava 1% dos gastos da previdência. Os pacientes com DC se afastaram mais dias do trabalho e apresentaram maior frequência de incapacidade, afetando uma população mais jovem do que os pacientes de retocolite ulcerativa (38).

1.10. Necessidades médicas não atendidas

Como visto acima, a DC atinge principalmente pacientes jovens adultos, população economicamente ativa. É uma doença que não tem cura e, portanto, os pacientes precisarão de tratamento crônico ao longo da vida. Mesmo com a realização do tratamento biológico com anti-TNF ou ustekinumabe, os pacientes apresentam falha ou intolerância aos tratamentos e precisarão de novas terapias biológicas para controle da doença.

Entre 20–40% dos pacientes podem não responder primariamente aos anti-TNFs e 23–46% apresentam falha secundária com perda de resposta em longo prazo (22,39). Uma revisão sistemática mostrou que o segundo anti-TNF, após a falha do infliximabe, não induziu remissão e não induziu resposta em 57% e 37% dos pacientes, respectivamente. A taxa de remissão foi menor quando o motivo para troca do primeiro anti-TNF foi falha primária (30%), do que após falha secundária (45%), e do que troca por intolerância (61%). As taxas de resposta foram, respectivamente, 53%, 62% e 72% (22,39).

Segundo o PCDT de 2017, o tratamento com anti-TNF deve ser suspenso após duas ou três doses caso não seja alcançada resposta (24). Desta forma, observa-se uma necessidade médica não atendida para pacientes com falha, intolerância ou contraindicados a esta classe de medicamentos e a disponibilização de mais outras alternativas terapêuticas, com mecanismo de ação diferente, é relevante nesse cenário (40).

Para esses pacientes não havia até recentemente uma conduta recomendada (24). Entretanto, em janeiro de 2024, foi incorporado ao SUS o ustekinumabe para o tratamento de pacientes com DC ativa moderada a grave com falha a anti-TNF ou contraindicados a anti-TNF (4).

Mesmo com a nova opção de tratamento, os resultados do estudo IM-UNITI indicam que entre 40% a 60% dos pacientes tratados com ustekinumabe (UST) não atingem resposta ou remissão clínica, respectivamente. No subgrupo de pacientes com falha previa a anti-TNF (população UNITI-1), somente 38,6% dos pacientes tratados com UST 90 mg a cada 12 semanas atingiram remissão clínica na semana 44. E na população ITT do IM-UNITI, apenas 58,1% dos pacientes tratados com UST 90 mg a cada 12 semanas apresentavam resposta clínica na semana 44. (41).

Em resumo, ainda resta uma necessidade não atendida, uma vez que pacientes com DC tendem a sequenciar terapias devido à falha em responder a determinado medicamento, alternando as classes de medicamentos. Sendo assim, propõe-se a incorporação de vedolizumabe para o tratamento de pacientes com DC moderada a grave ativa com falha a anti-TNF ou contraindicados a anti-TNF.

É importante destacar que meta-análises em rede e estudos observacionais, que compararam o vedolizumabe com o ustequimumabe, demonstraram que ambos são eficazes como terapias biológicas após tratamento de 1L com anti-TNFs na DC, apresentando perfis de segurança similares, sem diferenças estatisticamente significativas entre eles, como será visto seção de Evidências clínicas do dossiê (42–44).

2. FICHA TÉCNICA VEDOLIZUMABE

2.1. Informações gerais

Tabela 2. Ficha com a descrição técnica de vedolizumabe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Vedolizumabe
Nome comercial	Entyvio®
Apresentação	Frasco-ampola, 300 mg
Detentor do registro	Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Fabricante	Takeda Pharmaceutical Company Limited.
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um TNF-α.
Indicação proposta	Pacientes adultos com DC moderada a grave ativa que apresentaram falha, intolerância ou com contraindicação a anti-TNF.
Posologia e Forma de Administração	Administração intravenosa. Indução: 300 mg - Semanas 0, 2 e 6. Os pacientes que não presentarem resposta podem se beneficiar de uma dose na Semana 10. Manutenção: 300 mg, a cada 8 semanas a partir da Semana 14. Alguns pacientes com redução da resposta podem se beneficiar de otimização da dose a cada 4 semanas
Patente	PI 9711079-5. Considerada extinta em agosto de 2017, depois da decisão do STF sobre o parágrafo único do artigo 40 da Lei de Propriedade Industrial

Fonte: Bula do medicamento (45). DC, doença de Crohn; IV, intravenoso; TNF-α, antagonista de fator de necrose tumoral alfa

2.1.1. Contraindicações

O vedolizumabe é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade (como dispneia, broncoespasmo, urticária, rubor e aumento da frequência cardíaca) ao vedolizumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto (45).

O vedolizumabe é contraindicado na presença de infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (45).

2.1.2. Cuidados e precauções

Deve-se iniciar o tratamento com vedolizumabe intravenoso (IV), o qual deve ser administrado por profissionais de saúde preparados para manejar reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, caso ocorra. Monitoramento apropriado e medidas de suporte médico devem estar disponíveis para uso imediato enquanto vedolizumabe IV é administrado. Todos os pacientes devem ser observados continuamente durante cada infusão e até que a infusão esteja completa (45).

2.1.3. Eventos adversos

As reações muito comuns, que ocorrem em mais de 10% dos casos ($>1/10$) incluem nasofaringite, cefaleia e artralgia. As reações comuns, que ocorrem em mais de 1% e menos de 10% dos casos ($>1/100$ e $<1/10$), incluem dor nas extremidades, bronquite, gastroenterite, infecção do trato respiratório superior, influenza, sinusite, faringite; parestesia; hipertensão; dor na orofaringe, congestão nasal, tosse; abscesso anal, fissura anal, náusea, dispepsia, constipação, distensão abdominal, flatulência, hemorroidas; erupção cutânea, prurido, eczema, eritema, suores noturnos, acne; espasmos musculares, lombalgia, fraqueza muscular, fadiga; febre; pneumonia, infecção por *Clostridium difficile*, herpes zoster e reação no local de aplicação (45).

2.2. Preço proposto

Tabela 3. Preço vedolizumabe para a submissão atual.

Apresentação	Preço proposto pelo demandante	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ¹ 18%	Preço praticado em compras públicas (DLOG) ²
Pó liofilizado para solução injetável, 300 mg	R\$ 3.140,00	R\$ 15.375,77	R\$ 3.888,54

O preço proposto para incorporação do vedolizumabe para DC (R\$ 3.140,00) representa 80% de desconto frente ao PMVG 18% do medicamento e

um desconto adicional de 19% frente ao último contrato para aquisição de vedolizumabe pelo Ministério da Saúde (Contrato DLOG 333/2023) (46).

O medicamento está incorporado ao SUS, desde 2019, para retocolite ulcerativa. Além dos resultados que serão descritos adiante na análise de impacto orçamentário, a incorporação do vedolizumabe para DC, no novo preço proposto, também geraria uma economia ao SUS sobre o orçamento investido para aquisição do medicamento na indicação de retocolite ulcerativa.

Com base no último contrato assinado, em que o Ministério da Saúde adquiriu 17.980 unidades do medicamento, com valor global de aproximadamente R\$ 70 milhões, estima-se que haveria uma economia de mais de R\$ 13 milhões.

2.3. Evidências adicionais do vedolizumabe

A DC atinge principalmente pacientes jovens adultos, população economicamente ativa. É uma doença que não tem cura e, portanto, os pacientes precisarão de tratamento crônico ao longo da vida. Quanto melhor controlada a doença, menos complicações o paciente apresentará, dada a história natural da doença, de caráter recidivante e de dano progressivo (9).

O vedolizumabe é uma anti-integrina, mecanismo de ação que tem ação seletiva no trato gastrointestinal (45) e é a única classe de medicamento ainda não incorporada ao SUS para DC, que conta com anti-TNFs e anti-IL (4).

Na literatura, é possível identificar diversos estudos que ressaltam a relevância clínica de vedolizumabe para o tratamento de pacientes com DC. Dados de alta qualidade de uma recente revisão Cochrane demonstram que o vedolizumabe é superior ao placebo na indução e manutenção da remissão clínica na doença de Crohn (47).

O vedolizumabe também demonstrou efetividade semelhante ao ustekinumabe em estudos de vida real, tanto em pacientes virgens de tratamento biológico quanto naqueles com falha a anti-TNF (48–50). Logo, assim como o ustekinumabe, o vedolizumabe é uma alternativa de tratamento aos pacientes com DC do SUS.

2.3.1. Revisão sistemática (Cochrane) do vedolizumabe na DC

A revisão sistemática de Hui e colaboradores (2023) (47) utilizou os métodos recomendados da Cochrane, incluindo ensaios clínicos randomizados e quasi-randomizados comparando vedolizumabe a placebo para a indução ou manutenção da remissão de pacientes com DC.

Ensaio avaliando a indução de remissão somaram um total de 4, contando com 1.126 participantes, enquanto 3 ensaios com 894 participantes avaliaram a manutenção da remissão. Dados de alta qualidade demonstram que o vedolizumabe é superior ao placebo na indução e manutenção da remissão clínica na doença de Crohn (47).

Os autores destacam que não são necessários mais estudos de indução e manutenção para demonstrar a eficácia e segurança do vedolizumabe na doença de Crohn, considerando populações mistas de pacientes que tiveram ou não tiveram exposição prévia aos anti-TNFs (47).

2.3.2. Estudos observacionais em pacientes com DC virgens de biológico – proxy para pacientes contraindicados a anti-TNF

Os resultados clínicos da população virgem de biológico serve como um proxy para a avaliação de desfechos dos pacientes contraindicados a anti-TNF no paradigma atual do PCDT da DC (48).

O estudo observacional prospectivo (VEDOIBD) de Bokemeyer e colaboradores (2024) (48) comparou a efetividade de vedolizumabe com medicamentos anti-TNF em pacientes com DC que não haviam sido tratados com medicamentos biológicos. Entre 2017 e 2020, 557 pacientes foram avaliados, 86 recebendo vedolizumabe, e 241 recebendo anti-TNF. Os resultados de vedolizumabe foram significativamente melhores após 2 anos de remissão, em comparação com anti-TNF (74,2% vs. 44,7% respectivamente; P < 0,05; OR: 0,45; IC 95%, 0,22-0,94) (48).

A perda de resposta mais frequente com anti-TNFs reportada acima é multifatorial e pode ser causada por concentrações inadequadas dos

medicamentos, formação de anticorpos antidrogas, adesão subótima ao tratamento ou inflamação descontrolada. (48). A formação de anticorpo antidroga contra vedolizumabe é bem menos frequente (~2%), o que, entre outros fatores, explica a efetividade em longo prazo do medicamento (48).

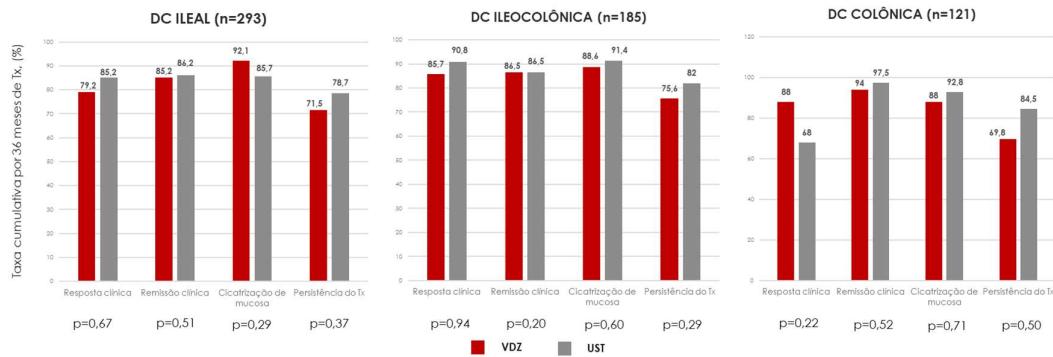
O estudo observacional retrospectivo, multicêntrico (EVOLVE Expansion), avaliou a efetividade e segurança de vedolizumabe e ustequinumabe, em pacientes com DC (50). Os principais desfechos do estudo foram resultados clínicos, persistência do tratamento e segurança. A maioria dos pacientes apresentava doença moderada (76-80%), doença grave foi observada em 13% a 16%.

Em cenário de mundo real, os tratamentos tiveram performance parecida em termos de resposta e remissão clínica. Após 36 meses de tratamento, a taxa cumulativa ponderada de resposta foi de 82% e 84,1% com vedolizumabe ou ustequinumabe ($P=0,87$), e a taxa cumulativa ponderada de remissão clínica foi de 88,3% e 88,5% respectivamente ($P=0,67$) (50).

As taxas de cicatrização da mucosa foram significativamente maiores em pacientes tratados com vedolizumabe em comparação com ustequinumabe (vedolizumabe 91,3%, ustequinumabe 87,4%, $P=0,02$), e a persistência do tratamento foi maior em pacientes tratados com ustequinumabe ao longo de 36 meses (vedolizumabe 70,6%, ustequinumabe 80,3%; $p=0,03$). Tais dados podem apoiar o papel do vedolizumabe como terapia biológica de primeira linha na DC (50).

Ainda, com respeito a um fator relevante, destaca-se a similaridade nos desfechos avaliados independentemente da localização da doença. As taxas cumulativas em 36 meses de tratamento foram semelhantes entre as coortes de VDZ e UST nos subgrupos de DC ileal, ileocolônica e colônica para resposta clínica ($p=0,67$, $p=0,94$, $p=0,22$ respectivamente), remissão clínica ($p=0,51$, $p=0,20$, $p=0,52$), cicatrização mucosa ($p=0,29$, $p=0,60$, $p=0,71$) e persistência de tratamento ($p=0,37$, $p=0,29$, $p=0,50$) (51) (Figura 4).

Figura 4. Taxas cumulativas ponderadas de resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa e persistência do tratamento por 36 meses de tratamento independentemente da localização da doença.



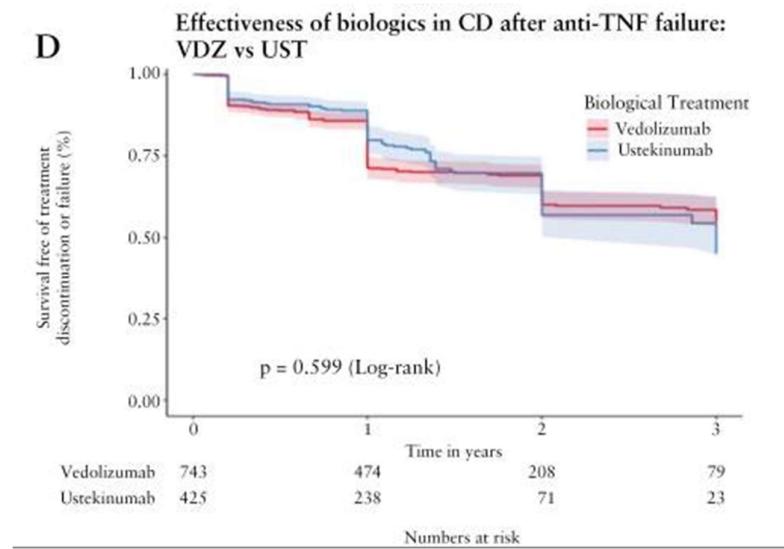
Fonte: Adaptado de Scharl et al. (2024) (51)
DC: Doença de Crohn; VDZ: Vedolizumabe; UST: Ustequinumabe

2.3.3. Estudo observacional retrospectivo do sequenciamento de biológicos na DC – desfechos em pacientes falhados a anti-TNF

Kapizioni e colaboradores (2024) (52) compararam a efetividade de diferentes terapias e sequências biológicas em pacientes com doença inflamatória intestinal usando dados de mundo real de uma ampla coorte com longa exposição. Foram identificados 1168 pacientes com DC refratária ao anti-TNF que receberam vedolizumabe ou ustequinumabe como tratamento de segunda ou terceira linha após duas terapias anti-TNF anteriores (52).

Os resultados indicam efetividade semelhante entre vedolizumabe e ustequinumabe ao longo de 3 anos de acompanhamento ($P = 0,599$) (Figura 5)(52). Os autores sugerem que ambos tratamentos apresentam efetividade superior a um segundo anti-TNF em casos de DC não-primária ou não-responsiva (52).

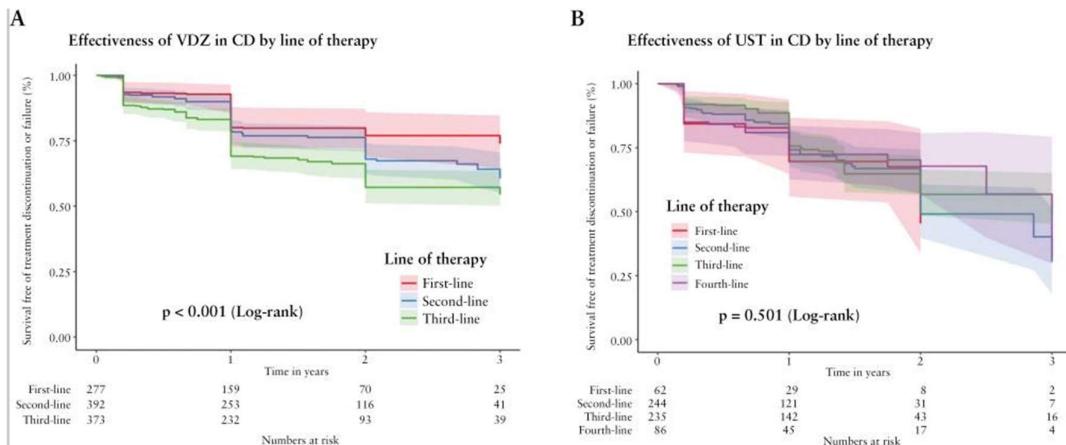
Figura 5. Efetividade dos biológicos na Doença de Crohn após falha do anti-TNF.



Fonte: Kapizionis et al. (2024) (52)
VDZ: Vedolizumabe; UST: Ustequinumabe

Entretanto, os autores concluíram que a efetividade dos medicamentos varia de acordo com sua posição na sequência de tratamento (52). O vedolizumabe se mostrou mais efetivo quanto mais precocemente utilizado ($p < 0,001$), já o ustequinumabe aparentemente tem uma efetividade similar entre todas as linhas de tratamento, mesmo utilizado após anti-TNFs e vedolizumabe (Figura 6)(52).

Figura 6. Efetividade dos biológicos na Doença de Crohn em diferentes linhas de tratamento.



Fonte: Kapizionis et al. (2024) (52)
VDZ: Vedolizumabe; UST: Ustequinumabe

Isso pode sugerir aos gestores e aos profissionais de saúde do SUS, no caso da incorporação do vedolizumabe para DC, uma preferência por seu uso anteriormente ao ustequinumabe, motivada pelos aspectos clínicos e, também, como será apresentado adiante, alto potencial de economicidade ao sistema frente ao ustequinumabe.

3. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

3.1. Revisão sistemática - metodologia

As bases de dados utilizadas seguiram a hierarquia de prioridade sugerida pela Diretriz para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (53). As buscas eletrônicas foram realizadas até 02/06/2024 nas seguintes bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, LILACS e EMBASE. Na construção das estratégias de busca foram utilizados descritores, palavras-chave e termos *MeSH* específicos para cada base de dados (ANEXO 1).

Tabela 4. Pergunta PICO revisão sistemática.

Acrônimo		Definição
P	População	Pacientes com DC moderada a grave ativa que apresentaram falha, intolerância ou com contraindicação a anti-TNF.
I	Intervenção	Vedolizumabe
C	Comparador	Ustequinumabe
O	Desfechos	Desfechos: 1) Eficácia/efetividade: <ul style="list-style-type: none">• Remissão Clínica• Resposta Clínica• Qualidade de vida avaliada por meio de escala validada Incapacidade/Funcionamento mensurada por quaisquer medidas validadas 2) Segurança <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos em geral• Eventos adversos graves mais frequentes relacionados ao tratamento• Descontinuação devido a eventos adversos
S	Estudos	Estudos primários: Estudos clínicos randomizados; Estudos observacionais; Estudo secundário: Revisão sistemática (com ou sem metanálise)

DC, doença de Crohn; TNF- α , Antagonista de fator de necrose tumoral alfa

Os estudos recuperados das bases de dados foram agrupados no software EndNote® para eliminar as duplicatas. Em seguida, as referências foram adicionadas ao Rayyan® (54) para a seleção dos estudos elegíveis para

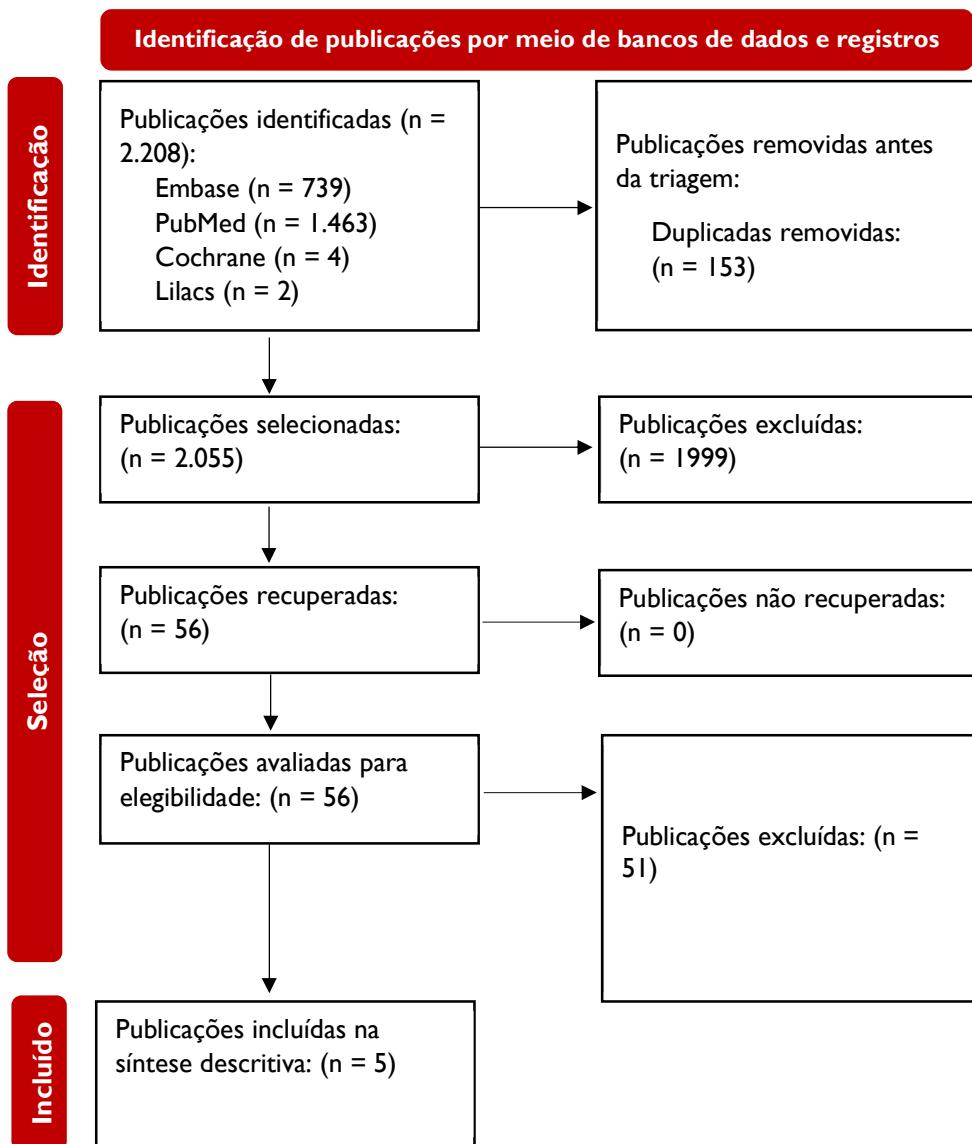
avaliação de título e resumo. Em seguida, os estudos foram analisados de acordo com os textos completos. Ambas as etapas foram revisadas por dois revisores independentes e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor.

A qualidade metodológica dos estudos incluídos foi avaliada segundo as diretrizes do Ministério da Saúde (55). As revisões sistemáticas foram avaliadas utilizando a ferramenta “Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews-2” (AMSTAR-2), e estudos não randomizados foram avaliados pela ferramenta “Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions” (ROBINS-I” (55,56). A classificação da qualidade da evidência dos desfechos primários, secundários e exploratórios foi realizada de acordo com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (57).

3.2. Revisão sistemática – resultados

As buscas em bases de dados eletrônicas foram encontradas 2.208 publicações. Após o envio para o software EndNote®, foram retiradas 153 duplicatas. Em seguida, 2.055 foram avaliados quanto aos títulos e resumos, de acordo com os critérios de elegibilidade. A lista dos estudos excluídos após leitura do texto integral pode ser encontrada no Anexo 2. Destas, 56 foram para a fase de leitura completa, das quais 5 foram incluídas (Figura 7). Os resumos dos estudos bem como os resultados se encontram no Tabela 5.

Figura 7. Fluxograma Prisma.



ECR, ensaio clínico randomizado; IV, intravenoso; SC, subcutâneo; VZD, vedolizumabe

Tabela 5. Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor, ano	Tipo de estudo	População	Intervenção (n)	Comparador (n)	Tempo de seguimento
Singh 2018	RS com metanálise em rede	Pacientes com doença de Crohn moderada a grave, previamente expostos a terapias anti-TNF	Vedolizumabe (1176)	Ustequinumabe (1570)	Fase de indução da remissão: ≥ 14 dias Fase de manutenção da remissão: ≥ 22 semanas
Singh 2021	RS com metanálise em rede	Pacientes com doença de Crohn moderada a grave, previamente expostos a medicamentos biológicos, incluindo terapias anti-TNF	Vedolizumabe (1530)	Ustequinumabe (1176)	Fase de indução da remissão: ≥ 14 dias Fase de manutenção da remissão: ≥ 22 semanas
Pagnini 2018	RS com metanálise em rede	Pacientes com doença de Crohn moderada a grave, previamente expostos a terapias anti-TNF	Vedolizumabe (1176)	Ustequinumabe (433)	Entre 6-10 semanas
Onali 2022	Coorte retrospectiva	Pacientes com doença de Crohn há pelo menos 3 meses, com falha (primária ou secundária) ou intolerância prévia a uma ou mais terapias anti-TNF, com indicação para tratamento com vedolizumabe ou ustequinumabe	Vedolizumabe (231)	Ustequinumabe (239)	52 semanas
Kawalec 2017	RS com comparação indireta	Pacientes com doença de Crohn ativa, moderada a grave, que não responderam ou foram intolerantes à terapia prévia com anti-TNFs	Vedolizumabe (429)	Ustequinumabe (380)	Fase de indução da remissão: 6 semanas Fase de manutenção da remissão: 52 semanas

3.3. Descrição breve do estudo incluído na síntese de evidências e desfechos relevantes

Esta revisão sistemática incluiu 5 estudos para análise, sendo 3 revisões sistemáticas com metanálise em rede; 1 coorte retrospectiva; e 1 estudo de comparação indireta. De modo geral, esses estudos avaliaram os desfechos de interesse desta revisão sistemática, que incluem indução da remissão clínica; manutenção da remissão clínica; resposta clínica; eventos adversos; eventos adversos graves e risco de infecções. Os resultados de cada um dos estudos são descritos abaixo.

3.3.1. Singh et al. (2018) – Revisão sistemática (RS) com metanálise em rede (MAR) (58)

A RS de Singh et al. (2018) (58) avaliou a eficácia comparativa e a segurança de terapias biológicas de primeira linha (pacientes sem tratamento prévio com medicamentos biológicos) e de segunda linha (exposição prévia a agentes anti-TNF) em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, quanto aos desfechos de indução e manutenção da remissão clínica (eficácia); e risco de ocorrência de eventos adversos graves e infecções (segurança). O estudo incluiu 8 ECRs com medicamentos de primeira linha; 6 ECRs de medicamentos de segunda linha; e 9 ECRs de terapias de manutenção.

Os 6 ECRs que avaliaram medicamentos de segunda linha incluíram 1.606 pacientes com doença moderada a grave com exposição prévia a agentes anti-TNF. Os dados de ustekinumabe foram extraídos de 2 ECRs e os de vedolizumabe provieram dos estudos GEMINI-II e GEMINI-III.

3.3.1.1. Indução da remissão clínica e resposta clínica

Vedolizumabe demonstrou eficácia estatisticamente similar ao ustekinumabe, medidos por Odds Ratio (OR) tanto na indução da remissão clínica (OR 1.68; IC 95% 0.68-4.15), quanto na indução da resposta clínica (OR 1.54; IC 95% 0.62-3.79) em pacientes com doença de Crohn moderada a grave (*Figura 8*).

Figura 8. Eficácia comparativa de vedolizumabe versus ustekinumabe para indução de remissão clínica e resposta clínica em pacientes com doença de Crohn moderada a grave com exposição prévia a agentes anti-TNF.

		Induction of CLINICAL REMISSION			
Induction of CLINICAL RESPONSE	Ustekinumab	1.68 (0.68-4.15)	0.72 (0.28-1.85)	2.58 (1.50-4.44)	
	Vedolizumab	1.54 (0.62-3.79)	0.43 (0.15-1.20)	1.53 (0.77-3.06)	
	Adalimumab	1.14 (0.44-2.95)	0.74 (0.27-2.00)	3.57 (1.66-7.65)	
	Placebo	2.51 (1.37-4.61)	1.63 (0.85-3.16)	2.21 (1.05-4.66)	

Fonte: adaptado de Singh et al. (2018) (58). Os resultados foram expressos com base nos valores OR com IC 95%. As comparações devem ser lidas da esquerda para a direita. As razões de probabilidade das comparações são apresentadas na célula em comum entre o tratamento que define colunas e linhas. Para a indução da remissão clínica, a razão de chances >1 favorece o tratamento definidor de linha. Para indução de resposta clínica, o OR >1 favorece o tratamento que define a coluna.

3.3.1.2. Manutenção da remissão clínica

Para avaliar a eficácia e segurança de vedolizumabe, a análise do desfecho de manutenção da remissão clínica considerou dados extraídos apenas do estudo GEMINI-II. Os achados em termos de manutenção da remissão clínica não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os tratamentos (OR 0.87; IC 95% 0.46-1.66) em portadores da doença de Crohn moderada a grave (Figura 9) (58).

3.3.1.3. Segurança – Risco de qualquer infecção

Vedolizumabe e ustekinumabe se mostraram estatisticamente semelhantes, quanto da ocorrência de qualquer infecção em pacientes com doença de Crohn moderada a grave (OR 0.83; IC 95% 0.43-1.61) (Figura 9) (58).

Figura 9. Eficácia comparativa de vedolizumabe versus ustequinumabe para manutenção da remissão clínica e risco de qualquer infecção em pacientes com doença de Crohn moderada a grave com exposição prévia a agentes anti-TNF.

Manutenção da remissão clínica						
Risco de qualquer infecção	Ustequinumabe	0.87 (0.46-1.66)	0.90 (0.51-1.59)	0.46 (0.24-0.87)	0.71 (0.37-1.36)	2.02 (1.35-3.03)
0.83 (0.43-1.61)	Vedolizumabe	1.03 (0.54-1.97)	0.52 (0.26-1.07)	0.81 (0.39-1.67)	2.32 (1.40-3.84)	
0.31 (0.06-1.69)	0.38 (0.07-2.01)	Certolizumabe pegol	0.51 (0.27-0.96)	0.78 (0.41-1.51)	2.25 (1.51-3.35)	
0.63 (0.35-1.13)	0.76 (0.43-1.33)	2.02 (0.39-10.46)	Adalimumabe	1.54 (0.75-3.17)	4.42 (2.68-7.29)	
1.12 (0.59-2.13)	1.35 (0.73-2.50)	3.59 (0.68-18.98)	1.78 (1.04-3.03)	Infliximabe	2.86 (1.71-4.80)	
0.94 (0.58-1.52)	1.13 (0.72-1.77)	3.00 (0.60-15.03)	1.49 (1.07-2.06)	0.84 (0.55-1.27)	Placebo	

Fonte: adaptado de Singh et al. (2018) (58). Os resultados são expressos com base nos valores de OR com IC 95%. As comparações devem ser lidas da esquerda para a direita. As razões de probabilidade das comparações são apresentadas na célula em comum entre o tratamento que define colunas e linhas. Para a manutenção da remissão clínica, a razão de chances >1 favorece o tratamento definidor de linha. Para risco de qualquer infecção, a razão de chances <1 favorece o tratamento que define a coluna.

3.3.2. Singh et al. (2021) – RS com MAR (59)

Três anos após a publicação da primeira RSL, Singh et al. (2021) (59) publicaram a segunda RS, contendo 15 ECRs que avaliaram a eficácia e segurança de terapias biológicas, tanto na fase de indução (≥ 14 dias), quanto manutenção (≥ 22 semanas) do tratamento da doença de Crohn moderada a grave. As análises foram realizadas de forma separada para pacientes com (10 ECRs em 2.479 pacientes) e sem tratamento prévio com medicamentos biológicos, incluindo os anti-TNFs (15 ECRs em 2.931 pacientes).

Os resultados de vedolizumabe foram extraídos de 3 ECRs (incluindo o estudo GEMINI-III), enquanto os de ustequinumabe provieram de 2 ECRs. No estudo GEMINI-III, cerca de 28,2% da amostra falhou em um medicamento anti-TNF; 39,2% falharam em dois; e 6,7% apresentaram falha em três antagonistas do TNF no momento do recrutamento.

3.3.2.1. Remissão clínica (desfecho primário)

Vedolizumabe demonstrou eficácia similar a ustequinumabe na indução da remissão clínica (OR 1.57; IC 95% 0.80-3.06) em pacientes com doença de Crohn moderada a grave (Figura 10) (59).

3.3.2.2. Resposta clínica

Quando comparado a ustequinumabe, vedolizumabe demonstrou eficácia similar na indução da resposta clínica (OR 1.40; IC 95% 0.68-2.87) em portadores da doença de Crohn moderada a grave (Figura 10). Na discussão dos resultados, os autores destacaram que nenhum medicamento foi claramente superior a outros na indução da resposta clínica entre pacientes expostos a produtos biológicos (59).

Figura 10. Eficácia comparativa de agentes biológicos para indução de remissão clínica e resposta clínica em pacientes expostos a produtos biológicos com doença de Crohn moderada a grave – remissão clínica (células azuis) e resposta clínica (células verdes).

Risankizumab	1.34 (0.79,2.27)	0.74 (0.35,1.57)	2.10 (1.12,3.92)	2.64 (1.89,3.68)
1.34 (0.62,2.90)	Ustekinumab	0.56 (0.25,1.22)	1.57 (0.80,3.06)	1.97 (1.31,2.97)
1.51 (0.64,3.56)	1.13 (0.51,2.51)	Adalimumab	2.82 (1.20,6.62)	3.55 (1.82,6.93)
1.87 (0.87,4.02)	1.40 (0.68,2.87)	1.24 (0.55,2.77)	Vedolizumab	1.26 (0.74,2.14)
3.31 (1.86,5.90)	2.47 (1.49,4.09)	2.19 (1.17,4.09)	1.77 (1.07,2.92)	Placebo

Fonte: adaptado de Singh et al. (2021) (59). Os resultados são expressos com base nos valores de Odds Ratio (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). As comparações devem ser lidas da esquerda para a direita. As razões de probabilidade das comparações são apresentadas na célula em comum entre o tratamento que define colunas e linhas. Para a indução da remissão clínica (células em azul), a razão de chances >1 favorece o tratamento definidor de linha. Para indução de resposta clínica (células verdes), o OR >1 favorece o tratamento que define a coluna.

3.3.2.3. Eventos adversos graves e risco de infecções

De modo geral, vedolizumabe e ustekinumabe apresentam perfis de segurança similares. Na MAR, vedolizumabe não apresentou maior risco de ocorrência de eventos adversos graves (EAG) (OR 0,75; IC 95%: 0,38-1,49) e quaisquer infecções (OR 0,89; IC 95%: 0,52-1,52), quando comparado a ustekinumabe, em pacientes com doença de Crohn moderada a grave (Figura 11) (59).

Figura 11. Análise comparativa de vedolizumabe versus ustequinumabe quanto ao risco de eventos adversos graves e quaisquer infecções em pacientes com doença de Crohn moderada a grave – eventos adversos graves (células laranjas) e risco de infecções (células amarelas)

Infliximab	1.77 (1.03,3.05)	1.51 (0.83,2.77)	1.28 (0.64,2.53)	0.96 (0.51,1.80)	1.13 (0.45,2.81)	0.94 (0.60,1.47)
1.18 (0.77,1.81)	Infliximab + Thiopurine	0.85 (0.38,1.93)	0.72 (0.30,1.73)	0.54 (0.24,1.25)	0.64 (0.22,1.84)	0.53 (0.26,1.07)
0.54 (0.33,0.90)	0.46 (0.24,0.89)	Adalimumab	0.84 (0.53,1.36)	0.64 (0.35,1.17)	0.75 (0.31,1.83)	0.62 (0.41,0.94)
0.79 (0.45,1.36)	0.67 (0.33,1.33)	1.45 (1.03,2.02)	Ustekinumab	0.75 (0.38,1.49)	0.88 (0.34,2.29)	0.74 (0.44,1.24)
0.70 (0.39,1.25)	0.59 (0.29,1.22)	1.29 (0.79,2.09)	0.89 (0.52,1.52)	Vedolizumab	1.17 (0.47,2.92)	0.98 (0.63,1.52)
0.28 (0.05,1.47)	0.24 (0.04,1.32)	0.51 (0.10,2.63)	0.35 (0.07,1.85)	0.40 (0.08,2.10)	Certolizumab Pegol	0.83 (0.38,1.84)
0.84 (0.55,1.27)	0.71 (0.39,1.29)	1.54 (1.17,2.01)	1.06 (0.75,1.51)	1.19 (0.80,1.78)	3.00 (0.60,15.03)	Placebo

Fonte: adaptado de Singh et al. (2021). Os resultados são expressos com base nos valores de OR, com IC 95%. As comparações devem ser lidas da esquerda para a direita. As razões de probabilidade das comparações são apresentadas na célula em comum entre o tratamento que define colunas e linhas. Para eventos adversos graves (laranja), a razão de chances <1 favorece o tratamento definidor de linha. Para risco de infecções (amarelo), a razão de chances <1 favorece o tratamento que define a coluna.

3.3.3. Pagnini et al. (2018) – RS com MAR (60)

Pagnini et al. (2018) (60) realizaram uma RS com MAR, com o objetivo de avaliar a eficácia de medicamentos biológicos secundários para pacientes com doença de Crohn moderada a grave que experimentaram tratamento prévio com anti-TNFs, quanto aos desfechos de indução da remissão e indução da resposta clínica.

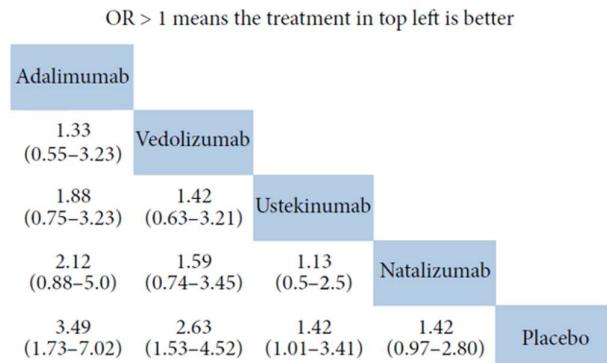
Oito estudos foram incluídos na RS (2 ECRs que avaliaram vedolizumabe e outros dois ECRs que avaliaram ustequinumabe), totalizando 2014 pacientes avaliados.

3.3.3.1. Indução da remissão e resposta clínica

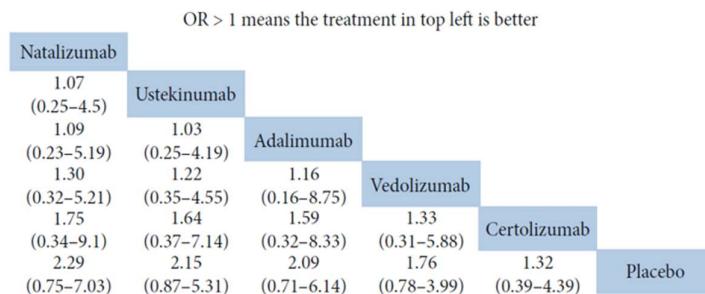
Vedolizumabe demonstrou eficácia estatisticamente similar a ustequinumabe, tanto na indução da remissão clínica (OR 1.42; IC 95% 0.63-3.21), quanto na indução da resposta clínica (OR 1.22; IC 95% 0.35-4.55) em pacientes com doença de Crohn moderada a grave (Figura 12).

Figura 12. Resultados da metanálise em rede e classificação de tratamentos para os desfechos de indução da remissão clínica (A) e indução da resposta clínica (B) em pacientes com doença de Crohn moderada a grave com experiência previa com anti-TNFs.

A



B



Fonte: Pagnini et al. (2018) (60). Resultados são apresentados por razões de probabilidade (OR) com seus intervalos de confiança (IC) de 95%. ADA=adalimumabe; USTE= ustequinumabe; VEDO=vedolizumabe; NAT= natalizumabe; PL=placebo; CERT=certolizumabe pegol.

3.3.4. Onali et al. (2022) – Coorte retrospectiva (61)

Onali et al. (61) realizaram uma coorte retrospectiva, multicêntrica, envolvendo 20 centros italianos de referência no tratamento da doença inflamatória intestinal que recrutaram ao todo 470 pacientes. De acordo com os critérios de inclusão, os participantes deveriam apresentar diagnóstico confirmado de doença de Crohn há, pelo menos, 3 meses, com falha (primária ou secundária) ou intolerância prévia a uma ou mais terapias anti-TNF, de acordo com o *European Crohn's and Colitis Organization guidelines* (2020). Os

participantes deveriam ainda ter indicação para uma segunda terapia biológica com vedolizumabe ou ustequinumabe (61).

O desfecho primário do estudo foi a resposta clínica na semana 26 e, entre os desfechos secundários, foram incluídos a avaliação da resposta clínica na semana 52; além de remissão clínica e remissão clínica sem esteroides (este último, definido como um Índice Harvey-Bradshaw ≤ 4 com ou sem esteroides concomitantes) nas semanas 26 e 52. A resposta clínica, a remissão clínica e a remissão sem esteroides nas semanas 26 e 52 foram avaliadas em uma coorte retrospectiva ponderada pelo escore de propensão (sistema de pontuação utilizado para minimizar o efeito de variáveis de confusão) e pelo escore de propensão de pacientes nos quais os medicamentos anti-TNF falharam (61).

3.3.4.1. Resposta clínica, remissão clínica e remissão clínica sem esteroides nas semanas 26 e 52

Na semana 26, não houve diferença estatisticamente significante entre vedolizumabe e ustequinumabe, tanto em relação às taxas de resposta clínica (65,4% versus 60,1%; p=0,277), quanto em relação à remissão clínica (44,8% versus 42,1%; p=0,596) e remissão clínica sem esteroides (40,7% versus 38,3%; p=0,636) (61).

Na semana 52, as taxas de resposta clínica foram novamente semelhantes às apresentadas na semana 26, não havendo diferença estatisticamente significante entre vedolizumabe e ustequinumabe (68,4% versus 64,6%, respectivamente; p=0,426). Em relação às taxas de remissão clínica (vedolizumabe 55,5% versus ustequinumabe 42,5%; OR 1,69, IC 95% 1,13–2,52, p=0,010) e remissão clínica sem esteroides (vedolizumabe 51,1% versus ustequinumabe 40,6%; OR 1,53, IC 95% 1,02–2,28, p=0,038), elas foram significantemente maiores entre os pacientes tratados com vedolizumabe, quando comparado aos tratados com ustequinumabe (Figura 13) (61).

Figura 13. Diferenças entre vedolizumabe e ustekinumabe quanto aos desfechos de interesse.

IPTW	OR (VDZ vs UST)	95% CI	P
W26 response	1.26	0.83–1.90	0.277
W26 remission	1.12	0.74–1.67	0.596
W26 SF remission	1.10	0.73–1.67	0.636
W52 response	1.19	0.78–1.81	0.426
W52 remission	1.69	1.13–2.52	0.010 ^a
W52 SF remission	1.53	1.02–2.28	0.038 ^a

CI, confidence interval; IPTW, inverse propensity of treatment weight; OR, odds ratio; UST, ustekinumab; VDZ, vedolizumab; W26, week 26; W52, week 52.
^aP indicates statistical significance.

Fonte: Onali et al. (2022) (61). CI = Intervalo de confiança; IPTW = Probabilidade inversa de ponderação do tratamento (Escore de propensão); OR = Odds Ratio; UST = Ustequinumabe; VDZ = Vedolizumabe; W26 = Semana 26; W52 = Semana 52; P = Indica significância estatística.

3.3.4.2. Segurança – eventos adversos

Vedolizumabe apresentou de forma geral um perfil de segurança equivalente a ustekinumabe. Eventos adversos (EA) foram registrados em 35 pacientes (14,6%) no grupo que recebeu ustekinumabe e 39 pacientes (16,3%) no grupo que recebeu vedolizumabe. Os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite (5 pacientes no grupo vedolizumabe); artralgia (4 pacientes - 2 em cada grupo); e pneumonia (4 pacientes - 2 em cada grupo). Dois pacientes do grupo vedolizumabe apresentaram mais de um evento adverso (celulite e eczema; colestase e hiperamilasemia) (61).

Dois EAG foram registrados e necessitaram de hospitalização. Um paciente do grupo ustekinumabe desenvolveu abscessos abdominais. O EAG foi resolvido após drenagem radiológica do abscesso e terapia antibiótica. Um caso de sepse ocorreu em um paciente tratado com vedolizumabe, mas ela foi facilmente controlada após antibioticoterapia intravenosa. Nenhum óbito foi registrado em ambos os grupos de tratamento (61).

3.3.5. Kawalec et al. (2018) – RS com comparação indireta (62)

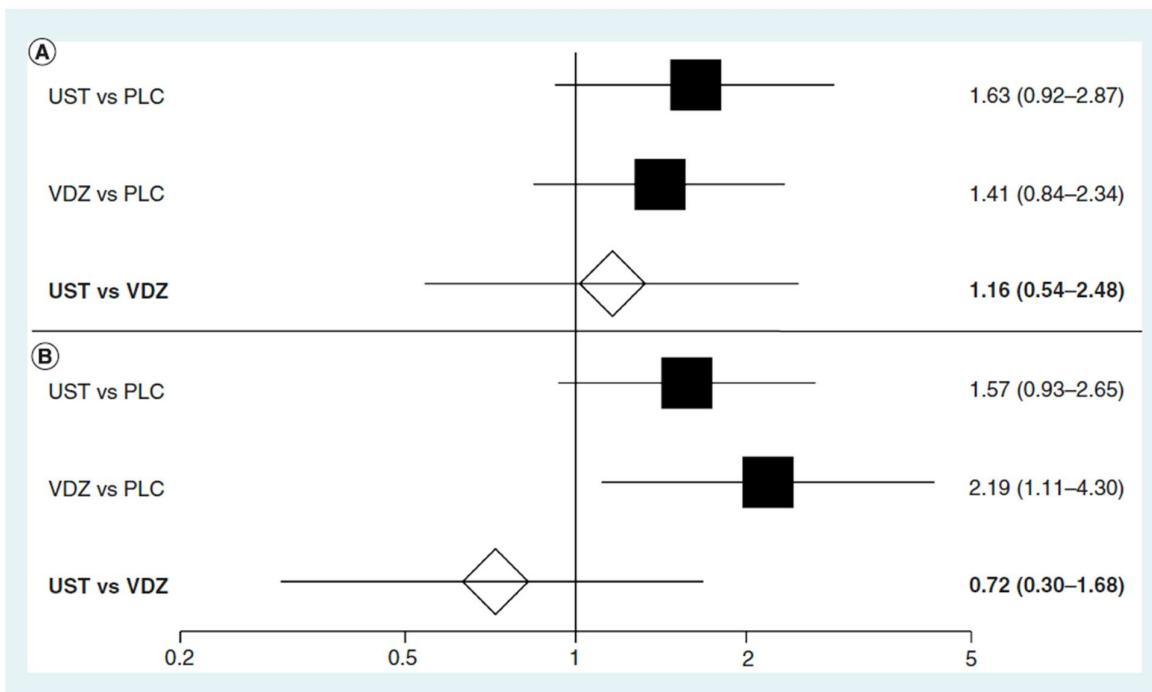
Inicialmente, Kawalec et al. (62) realizaram uma RS de ECR que tivessem comparado ustekinumabe ou vedolizumabe à placebo em pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, que por sua vez não tivessem respondido ou foram intolerantes à terapia prévia com anti-TNFs. Após a inclusão de 5 estudos que preencheram os critérios de elegibilidade, secundariamente, os autores compararam indiretamente por metanálise vedolizumabe a ustekinumabe, quanto à indução ou manutenção da remissão clínica, com base nos dados desses estudos (62).

A remissão clínica foi definida como um índice de atividade da doença de Crohn igual ou inferior a 150 ($CDAI \leq 150$) e foi analisada na fase de indução do tratamento. A resposta clínica foi definida como uma diminuição de pelo menos 100 pontos no índice CDAI, registrada na respectiva fase de indução do tratamento. Os cálculos para a fase de manutenção da doença foram baseados nos resultados apresentados nos estudos IM-UNITI e GEMINI-II. Comparações adicionais para não respondedores primários e secundários foram realizadas, pois dados elegíveis para as subpopulações foram identificados (62).

3.3.5.1. Remissão clínica nas fases de indução e manutenção da terapia

Os resultados globais da comparação indireta demonstraram que vedolizumabe foi tão eficaz quanto ustekinumabe nas fases de indução (6 semanas) e manutenção (52 semanas) da remissão clínica (Figura 14). Na fase de indução (OR 1.16; IC 95% 0.54-2.48) e manutenção do tratamento (OR 0.72; IC 95% 0.30-1.68) vedolizumabe não apresentou diferença estatisticamente significante, quando comparado a ustekinumabe (62).

Figura 14. Comparação indireta de vedolizumabe versus ustequinumabe para remissão clínica em uma população de pacientes com doença de Crohn com falha ou intolerância ao tratamento com terapias anti-TNF. (A) Fase de indução da terapia; (B) Fase de manutenção da terapia.

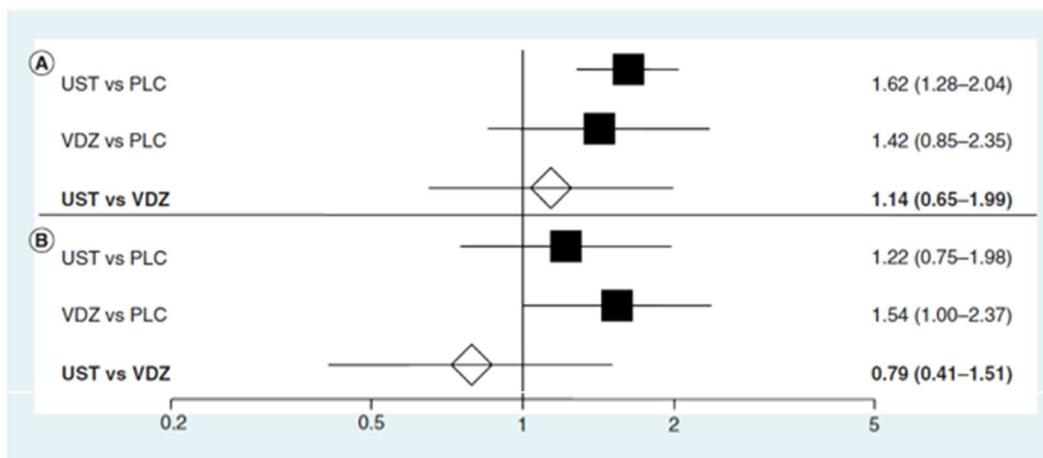


PLC: Placebo; UST: Ustekinumabe; VDZ: Vedolizumabe.

3.3.5.2. Resposta clínica

Vedolizumabe se mostrou tão eficaz quanto ustekinumabe na obtenção de resposta clínica, inclusive em subpopulações de pacientes não respondedores primários (um anti-TNF) e secundários (dois anti-TNFs) (Figura 15)(62).

Figura 15. Comparação indireta de ustequinumabe e vedolizumabe para resposta clínica na fase de indução da terapia (6 semanas). (A) Resposta clínica na subpopulação de pacientes com doença de Crohn com falha ou intolerância ao tratamento com anti-TNFs; (B) não respondedores secundários.



PLC: Placebo; UST: Ustekinumab; VDZ: Vedolizumabe.

3.3.5.3. Segurança nas fases de indução e manutenção da terapia

No que tange o risco de quaisquer eventos adversos durante a fase de indução de curto prazo do tratamento (6-10 semanas), vedolizumabe apresentou perfil similar a ustekinumabe. De igual maneira, não houve diferença significante na frequência de quaisquer eventos adversos graves, infecções graves ou reações relacionadas à infusão na fase de indução da terapia (62).

Na mesma direção, a comparação indireta não revelou diferenças estatisticamente significantes entre vedolizumabe e ustekinumabe quanto à frequência de quaisquer EA e EAG na fase de manutenção do tratamento. Durante as 52 semanas de tratamento, o risco de quaisquer infecções ou a probabilidade de infecções graves ocorreu de forma semelhante entre os grupos vedolizumabe e ustekinumabe (62).

3.3.6. Discussão

O conjunto de evidências reunidas nesta RS suporta afirmar que vedolizumabe é tão eficaz e seguro quanto ustekinumabe, na avaliação dos desfechos de indução e manutenção da remissão clínica; resposta clínica; e

ocorrência de EA, além de eventos adversos graves, na população de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que falharam previamente quanto ao uso de terapias anti-TNF.

Na literatura disponível, não foram realizadas comparações diretas de eficácia e segurança entre vedolizumabe e ustequinumabe em cenário de estudo clínico randomizado. Portanto, comparações indiretas são necessárias para estimar o efeito relativo de cada tecnologia, tanto para a eficácia clínica (resposta clínica, indução e manutenção da remissão), quanto para o perfil de segurança (62).

Vedolizumabe foi associado a taxas mais altas frente a ustequinumabe em alguns desfechos. No estudo conduzido por Onali et al. (2022) (43), as taxas de remissão clínica (vedolizumabe 55,5% versus ustequinumabe 42,5%; p-0,010) e remissão clínica sem esteroides (vedolizumabe 51,1% versus ustequinumabe 40,6%; p-0,038) foram显著mente maiores entre os pacientes tratados com vedolizumabe (43).

Sobre o perfil de segurança dos medicamentos, de acordo com os resultados da metanálise em rede de Singh et al. (2021), ustequinumabe e vedolizumabe foram os biológicos mais bem avaliados (menor risco de infecção), quanto ao risco de ocorrência de quaisquer infecções. Em geral, os estudos considerados na revisão concluíram pelo perfil de segurança semelhante e aceitável de vedolizumabe e ustequinumabe para pacientes com doença moderada a grave, que sofreram tratamento prévio com anti-TNFs. Embora Singh et al. (2021) tenham considerado cautela na análise de alguns resultados demonstrados na MAR, eles declararam que nenhum medicamento foi claramente superior na manutenção da remissão ou no risco de EAG (59).

A similaridade entre vedolizumabe e ustequinumabe quanto aos principais desfechos de eficácia e segurança aferidos na subpopulação que falhou previamente com anti-TNFs (43,52) representa resultados com relevância clínica no contexto da DC, por se tratar de duas alternativas de tratamento biológico com mecanismos de ação distintos, que poderão compor as linhas de tratamento destes pacientes a fim de atingirem os objetivos terapêuticos de controle da doença.

Vedolizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia uma integrina (proteína) importante chamada α4β7, que está envolvida na inflamação

intestinal e resulta em atividade anti-inflamatória seletiva do intestino (45). Os resultados apresentados anteriormente corroboram os perfis de segurança e eficácia de vedolizumabe, quando usado como terapia na DC após falha de terapias anti-TNF e esses achados são particularmente relevantes devido à natureza da doença (47).

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal anti IL-12/23 que demonstrou benefício clínico significativo em termos de resposta clínica e manutenção da remissão clínica em pacientes com DC refratária ao tratamento com terapias anti-TNF (41). Embora ustequinumabe seja bem tolerado no longo prazo, uma coorte prospectiva multicêntrica que acompanhou pacientes com DC por 2 anos (63) sugeriu que o risco de descontinuação com ustequinumabe é maior durante o primeiro ano, período em que ocorre a maioria dos EAs graves (63).

A DC é uma condição inflamatória crônica imunomediada que pode impactar negativamente a qualidade de vida do paciente (64) e não tem cura. Isso significa que a estratégia terapêutica da DC deve se concentrar em oferecer alternativas eficazes e seguras, visando uma sequência de tratamento adequada, com vistas à manutenção das terapias no longo prazo. Nesse contexto, uma questão importante é a possibilidade da efetividade do medicamento mudar de acordo com a sua posição nas linhas de tratamento (52).

Ao analisarem os resultados de uma coorte retrospectiva que avaliou os desfechos de tratamentos de 16.826 pacientes com DC no Reino Unido, incluindo aqueles que receberam vedolizumabe e ustequinumabe, Kapizioni et al. (2024) consideraram que vedolizumabe foi mais efetivo quando utilizado em linhas mais precoces. Já o ustequinumabe aparentemente tem uma efetividade similar entre todas as linhas de tratamento, mesmo utilizado após anti-TNFs e vedolizumabe (52).

Em uma perspectiva econômica, Kapizioni et al. (2024) consideram ainda que as avaliações de longo prazo do impacto de diferentes sequenciamentos de terapias biológicas são limitadas (52) e, em muitos sistemas de saúde, os pagadores, entre outros critérios, podem padronizar protocolos de acordo com a seleção de medicamentos com custos de aquisição mais baixos.

Do ponto de vista clínico, no caso que está sendo discutido aqui, o conjunto de evidências apresentado anteriormente apoia o uso de vedolizumabe

na segunda linha de tratamento da DC em pacientes que falharam previamente com terapias anti-TNFs. Mais adiante, serão apresentados dados econômicos de vedolizumabe que se alinham às informações abordadas nessa discussão.

3.4. Avaliação do risco de viés

3.4.1. AMSTAR II

Para as revisões sistemáticas, foi utilizado o AMSTAR II para avaliar a qualidade desses estudos. O risco de viés por domínio está resumido na Tabela 6. As RSMAR de Singh e colaboradores resultaram em risco baixo de viés, já os estudos de Kawalec (2018) e Pagnini (2018) apresentaram risco moderado/não claro de viés, atribuído principalmente ao risco moderado no domínio de viés de confundimento.

Tabela 6. Risco de viés avaliado pela ferramenta AMSTAR II.

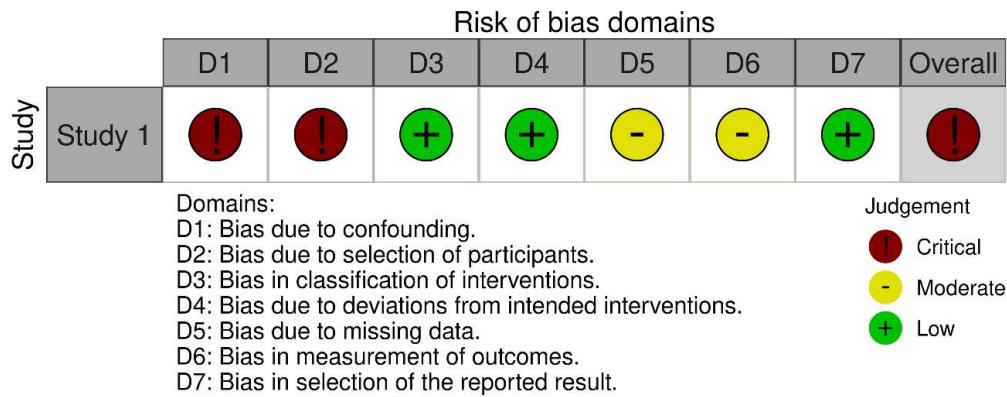
	Componente PICO	Protocolo *	Explanação do delineamento dos estudos	Estratégia abrangente de busca*	Seleção de estudos duplicados	Extração de dados duplicados	Detalhes dos estudos excluídos *	Descrição dos estudos incluídos	Avaliação do risco de viés (RoB) RCT*	Fonte de financiamento	Método de Metanálise *	Impacto do RoB na metanálise	RoB em estudos individuais *	Heterogeneidade	Viés de Publicação *	Declaração de conflito de interesse	Resultado final
Singh, 2018	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Singh, 2021	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Kawalec, 2018	+	?	+	+	+	+	?	+	+	+	NA	NA	+	+	NA	+	?
Pagnini, 2018	+	?	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?

+= Baixo risco de viés (equivalente a Alta confiança); ?= moderado ou não claro (equivalente a confiança moderada); -= Alto risco de viés (equivalente a confiança baixa ou criticamente baixa). OS itens do Amstar-2 com * são considerados críticos.

3.4.2. ROBINS-I

Para os estudos observacionais, foi utilizado o ROBINS-I para avaliar a qualidade desses estudos. O risco de viés por domínio está resumido na Figura 16. O estudo de Onali et al (2022) apresentou um risco crítico de viés atribuído principalmente ao risco moderado no domínio de viés de confusão.

Figura 16. Avaliação de risco de viés pela ferramenta ROBINS-I.



Fonte: Elaboração própria (2024). Study 1: Onali et al (2022) (43).

3.5. Avaliação da certeza da evidência

A certeza das evidências dos desfechos críticos e importantes foi avaliada utilizando a ferramenta GRADE (Tabela 7). Os dois desfechos críticos de resposta e remissão clínica resultaram em alta certeza da evidência. O desfecho de qualidade de vida e a maioria dos de segurança apresentaram certeza moderada. E somente um dos desfechos de segurança apresentou certeza baixa. Em geral, tais avaliações corroboram com grau moderado-alto a similaridade dos desfechos de VDZ e UST em termos de eficácia e segurança.

Tabela 7. Classificação da certeza da evidência pelo GRADE para os desfechos críticos e importantes

Avaliação da Certeza							Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Remissão Clínica								
4	Revisões Sistemáticas	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
1	Estudo observacional retrospectivo	Moderado	Moderado	Moderado	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Resposta Clínica								
4	Revisões Sistemáticas	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
1	Estudo observacional retrospectivo	Moderado	Moderado	Moderado	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Qualidade de vida								
2	Revisões Sistemáticas	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Eventos Adversos (EAs) de qualquer grau								
4	Revisões Sistemáticas	não grave	não grave	não grave	grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
1	Estudo observacional retrospectivo	Moderado	Não grave	Moderado	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Eventos adversos (EAs) graves								
4	Revisões Sistemáticas	não grave	não grave	não grave	grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
1	Estudo observacional retrospectivo	Moderado	Não grave	Moderado	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Descontinuação devido a eventos adversos								
3	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave	não grave	grave	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
1	Estudo observacional retrospectivo	Moderado	Não grave	Moderado	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE

4 ANÁLISE DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

4.1. Resumo das características da análise de custo-minimização

Na Seção 3. Evidências Clínicas, foram apresentadas as evidências científicas sobre a eficácia e segurança da comparação entre vedolizumabe e ustequinumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn (DC) moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com Antagonista do Fator de Necrose Tumoral alfa (anti-TNF). As evidências incluídas na RS demonstraram um perfil de eficácia e segurança semelhantes para comparar as terapias supracitadas. A revisão sistemática (RS) com metanálise em rede (NMA, do inglês *Network meta-analysis*) de Singh e colaboradores (2018) fez uma comparação indireta entre os tratamentos, onde os resultados da RS demonstraram que não há diferença estatisticamente significativa na eficácia do tratamento do ustequinumabe quando comparado com o vedolizumabe (indução de remissão clínica: 1,02 [0,45-2,32]); indução de remissão clínica: 1,68 [0,68-4,15]) para pacientes com DC moderada a grave ativa (58). Portanto, assumindo a equivalência dos desfechos para os tratamentos comparados e considerando as recomendações das Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica do Ministério da Saúde (65), o modelo de avaliação adotado foi o de custo-minimização.

A Tabela 8 apresenta um resumo das características da análise de custo-minimização.

Tabela 8. Características da análise de custo-minimização.

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Custo-minimização
Intervenção	Vedolizumabe
Comparador	Ustequinumabe
População-alvo	Pacientes adultos com Doença de Crohn (DC) moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)
Desfechos clínicos	Não considerados
Desfechos econômicos	Custos diretos
Tipos de custos avaliados	Custos de aquisição e administração dos medicamentos.
Unidade monetária	Reais
Horizonte temporal	2 anos
Taxa de desconto	Não se aplica.
Tipo de análise de sensibilidade	Determinística

4.2. Objetivo

Realizar uma análise de custo minimização do tratamento com vedolizumabe ou ustequinumabe para pacientes com DC ativa moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

O desenvolvimento desse estudo seguiu as recomendações das Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica do Ministério da Saúde (65).

4.3. População-alvo

A população-alvo do modelo inclui pacientes adultos com DC ativa moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF, que são elegíveis para tratamento com vedolizumabe ou ustequinumabe.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para DC, publicado pelo Ministério da Saúde (MS) em 2017, recomenda que para pacientes que não respondem ao tratamento convencional (azatioprina, corticosteroides ou metotrexato), o tratamento com terapia biológica deve ser iniciado. Os tratamentos

biológicos recomendados nessa fase incluem adalimumabe, infliximabe e certolizumabe pegol, todos com mecanismos de ação relacionados ao anti-TNF (24).

No entanto, uma parte dos pacientes está sujeita a falha ou intolerância aos anti-TNF disponíveis no SUS. Para esse perfil de pacientes, em janeiro de 2024, por intermédio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), o MS incorporou ao SUS o medicamento ustequinumabe (66), cujo mecanismo de ação consiste em inibir seletivamente a Interleucina (IL)-12 e IL-23, tornando-o uma opção para o tratamento de pacientes com DC ativa moderada a grave após falha ou contra-indicação ao tratamento com anti-TNF, conforme o PCDT do MS.

Nesse momento, o Comitê entendeu que existe uma necessidade médica não atendida e que tratamentos para DC com mecanismos de ação diferentes dos anti-TNFs apresentam benefícios clínicos claros à população de interesse(4). Portanto, o vedolizumabe, cujo mecanismo de ação consiste na sua ligação específica à integrina $\alpha 4\beta 7$ (45), se torna uma opção de tratamento para esta população.

4.4. Perspectiva

A perspectiva adotada para esta análise é a do SUS.

4.5. Horizonte temporal

Considerando a necessidade de uma fase de indução e uma fase de manutenção no primeiro ano de tratamento, seguida de uma terapia de manutenção para os anos subsequentes, foi realizada uma análise de custo-minimização com um horizonte temporal de 2 anos para refletir a diferença de custos no primeiro ano (indução + manutenção) e nos anos seguintes de tratamento (somente manutenção).

4.6. Intervenção e comparador

O vedolizumabe, um inibidor da integrina $\alpha 4\beta 7$ que bloqueia a migração de leucócitos através do endotélio intestinal e tem efetividade equivalente ao ustequinumabe, tem potencial para ampliar o leque de opções terapêuticas para pacientes com DC ativa moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF. Portanto, a intervenção a ser avaliada nesta análise de custo-minimização é o vedolizumabe e o comparador é o ustequinumabe.

O regime posológico recomendado de vedolizumabe é de 300 mg administrado por via intravenosa (IV) nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir daí, tratamento de manutenção a cada 8 semanas (a partir da Semana 14) (45).

O regime posológico recomendado de ustequinumabe é de aproximadamente 6 mg/kg administrado por via intravenosa na semana 0 e, a partir daí, inicia-se o tratamento de manutenção com ustequinumabe 90 mg por via subcutânea (SC), sendo que a primeira dose da terapia de manutenção é administrada na semana 8 e as demais doses são administradas a cada 12 semanas (67). A apresentação de ustequinumabe incorporada ao SUS é a de 45 mg/seringa, logo na fase de manutenção são necessárias duas unidades do medicamento a cada administração para cumprir com a posologia recomendada de 90 mg.

4.7. Taxa de Desconto

Não foi aplicada taxa de desconto.

4.8. Desfechos econômicos

Foram considerados como desfechos os custos de aquisição e administração dos medicamentos.

4.9. Métodos do modelo econômico

Foi desenvolvido um modelo de custo-minimização no software Microsoft Excel® para estimar resultados econômicos no horizonte temporal de 2 anos, associados ao uso de vedolizumabe para o tratamento de pacientes com DC ativa moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF, em comparação com o ustequimumabe.

No modelo, o tratamento da DC incluiu:

- no braço do ustequimumabe: indução com 6 mg/Kg de ustequimumabe IV (administração nas Semana 0), seguida pela fase de manutenção com ustequimumabe SC a cada 12 semanas (67). Para o cálculo da terapia de indução, foi considerado o peso médio de 70Kg.
- no braço do vedolizumabe: indução com três doses do vedolizumabe (administrações nas Semanas 0, 2 e 6), seguida pela fase de manutenção com vedolizumabe a cada 8 semanas (45);

O modelo econômico contempla três cenários (

Tabela 9), considerando a duração de um ano igual a 52 semanas:

Tabela 9. Cenários do modelo econômico.

Tratamento	Fase	Quantidade frascos		
		Cenário 1: Ano 1	Cenário 2: Ano 2	Cenário 3: 2 anos
Vedolizumabe	Indução	3	-	3
	Manutenção	5	7	12
	TOTAL	8	7	15
Ustequimumabe	Indução	3	-	3
	Manutenção	8	10	18
	TOTAL	3 (130 mg) 8 (45 mg)	10 (45 mg)	3 (130 mg) 18 (45 mg)

4.9.1. Custo de tratamento

O custo de aquisição do ustequimumabe IV 130 mg (R\$ 22.492,39), no caso base, foi definido pelo custo médio ponderado da aquisição do medicamento

registrado no Banco de Preços em Saúde (BPS) no período de 28/12/2022 a 28/06/2024 (68). No cenário alternativo, este custo é zerado, para refletir a proposta de bonificação da indução, conforme proposto no relatório 864/2024 da CONITEC (4). O custo de aquisição do ustekinumabe SC 45 mg (R\$ 3.208,85) foi definido com base no contrato da compra realizada pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) (68) (Tabela 10).

Já o preço unitário do vedolizumabe 300 mg foi definido em **R\$ 3.140,00** por frasco, preço proposto para esta incorporação. Na Tabela 10 estão descritos os preços considerados no modelo.

O custo da administração dos medicamentos administrados por via IV foi definido com base no preço do procedimento denominado “administração de medicamentos na atenção especializada” (código 03.01.10.001-2), constante na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (69) (Tabela 10). O custo para as administrações subcutâneas de ustekinumabe não foram considerados, uma vez que o medicamento pode ser autoadministrado.

Tabela 10. Custos unitários.

Medicamento/ Procedimento	Apresentação	Preço unitário	Quantidade por dose
Vedolizumabe IV (Entyvio®)^I	Pó liofilizado para solução injetável em frasco ampola contendo 300 mg de vedolizumabe.	R\$ 3.140,00	1
Ustequinumabe IV (Stelara®)^{II}	Pó liofilizado para solução injetável em frasco ampola contendo 130 mg de ustequinumabe	R\$ 22.492,39	3 ^{III}
Ustequinumabe SC (Stelara®)^{IV}	1 Seringa preenchida (45 mg/ 0,5 mL)	R\$ 3.208,85	2
Custo da administração dos medicamentos intravenosos	SIGTAP, 2021. 03.01.10.001-2 - ADMINISTRACAO DE MEDICAMENTOS NA ATENCAO ESPECIALIZADA	R\$ 0,63	-

IV: intravenoso; SC: subcutâneo. ^IPreço proposto para incorporação do vedolizumabe 300 mg. ^{II}Preço de compras públicas do ustequinumabe 130 mg, BPS. A incorporação do ustequinumabe ficou condicionada à doação da dose de indução, com potencial revisão da proposta comercial junto à empresa caso não seja possível sua efetivação. ^{III}Considerando peso médio de 70 Kg. ^{IV}Preço de compra pública do ustequinumabe 45 mg, contrato DLOG 176/2023.

O cálculo do custo anual de cada tratamento foi estimado de acordo com o esquema posológico descrito nas bulas (45,67).

Resultado

4.9.2. Cenário base

Tabela 11. Custo de tratamento do 1º ano: Fase de indução + manutenção (Cenário 1).

Tratamento	Posologia	Custo anual de aquisição	Custo anual de administração IV	Custo total
Vedolizumabe	Indução: Vedolizumabe 300 mg (IV) nas semanas 0,2 e 6. Manutenção: Vedolizumabe 300 mg IV a cada 8 semanas, a partir da semana 14. TOTAL = 8 frascos (300 mg)	R\$25.120,00	R\$5,04	R\$25.125,04
Ustequinumabe	Indução: Ustequinumabe ~6mg/Kg IV na semana 0. Manutenção: Ustequinumabe 90 mg SC a cada 12 semanas, a partir da semana 8. TOTAL = 3 frascos (130 mg) + 8 frascos (45 mg)	R\$93.147,97	R\$0,63	R\$93.148,60

IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

No primeiro ano, o custo total do tratamento com vedolizumabe ou ustequinumabe é de R\$ 25.125,04 e R\$ 93.148,60, respectivamente (Figura 17). A utilização do vedolizumabe resulta em diminuição dos custos em **-R\$ 68.023,56**

Figura 17. Custo de tratamento do 1º ano: Fase de indução + manutenção (Cenário 1).

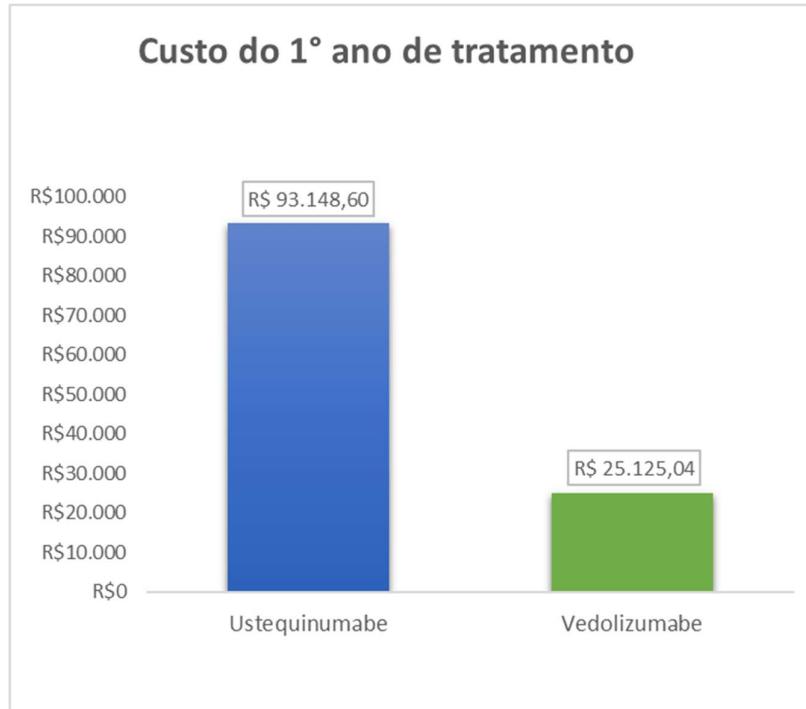


Tabela 12. Custo de tratamento do 2º ano: Fase de manutenção (Cenário 2).

Tratamento	Posologia	Custo anual de aquisição	Custo anual de administração IV	Custo total
Vedolizumabe	Manutenção: Vedolizumabe 300 mg IV a cada 8 semanas TOTAL = 7 frascos (300 mg)	R\$21.980,00	R\$4,41	R\$21.984,41
Ustequimab	Manutenção: Ustequimab 90 mg SC a cada 12 semanas TOTAL = 10 frascos (45 mg)	R\$32.088,50	-	R\$32.088,50

IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

No segundo ano de tratamento, o custo anual com vedolizumabe ou ustequimab é de R\$ R\$21.984,41 e R\$32.088,50, respectivamente (Figura 18). A utilização do vedolizumabe resulta em diminuição dos custos em **-R\$ 10.104,09**.

Figura 18. Custo de tratamento do 2º ano: Fase de manutenção (Cenário 2).



Para compreender o custo dos tratamentos para o primeiro e o segundo ano de tratamento, um terceiro cenário é apresentado na Tabela 13.

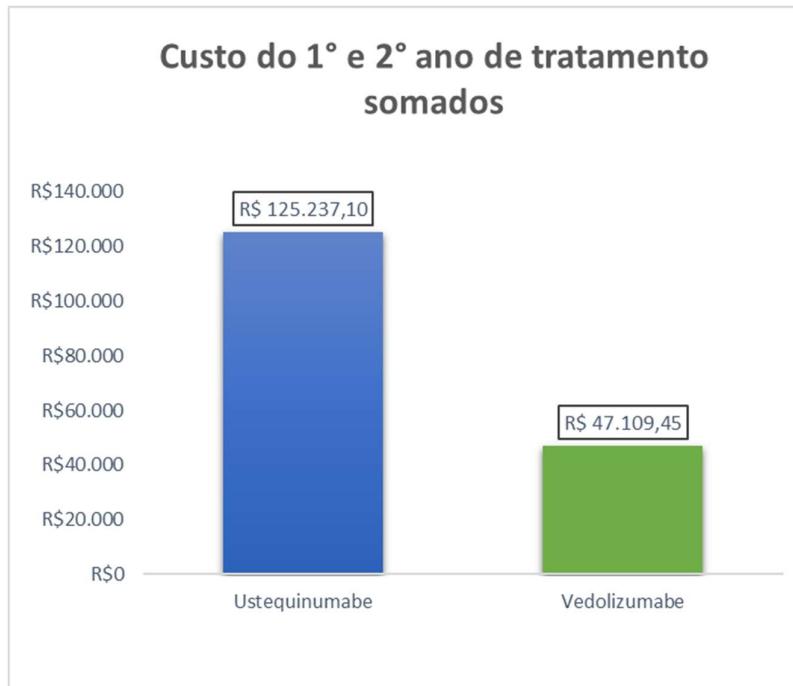
Tabela 13. Custo de tratamento do 1º e 2º ano: (Cenário 3).

Tratamento	Ano 1	Ano 2	Custo total
Vedolizumabe	R\$25.125,04	R\$21.984,41	R\$47.109,45
Ustequinumabe	R\$93.148,60	R\$32.088,50	R\$125.237,10

IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

O custo total de 2 anos de tratamento com vedolizumabe ou ustequinumabe é de R\$ R\$47.109,45 e R\$125.237,10, respectivamente (Figura 19). A utilização do vedolizumabe resulta em diminuição dos custos em **-R\$ 78.127,65**

Figura 19. Custo de tratamento do 1º e 2º ano: (Cenário 3).



4.9.3. Cenário alternativo

O cenário alternativo avaliado considerou as mesmas premissas do cenário base, com exceção ao custo de aquisição do ustequinumabe IV 130 mg, que foi zerado neste cenário, para refletir a proposta de bonificação da indução com o medicamento, conforme relatório Conitec nº 864/2023 (Tabela 14).

Tabela 14. Custo de tratamento do 1º e 2º ano no cenário alternativo

Cenário alternativo		Custos totais		
Tratamento	Fase	Cenário 1: Ano 1	Cenário 2: Ano 2	Cenário 3: 2 anos
Vedolizumabe	Indução	R\$ 9.421,89	-	R\$ 9.421,89
	Manutenção	R\$ 15.703,15	R\$ 21.984,41	R\$ 37.687,56
	TOTAL	R\$ 25.125,04	R\$ 21.984,41	R\$ 47.109,45
Ustequinumabe	Indução	R\$ 0,63	-	R\$ 0,63
	Manutenção	R\$ 25.670,80	R\$ 32.088,50	R\$ 57.759,30
	TOTAL	R\$ 25.671,43	R\$ 32.088,50	R\$ 57.759,93

Figura 20. Custo de tratamento do 1º e 2º ano no cenário alternativo



O custo do primeiro ano de tratamento com vedolizumabe ou ustequinumabe é de R\$ R\$25.125,04 e R\$25.671,43, respectivamente (Figura 20). A utilização do vedolizumabe resulta em diminuição dos custos em **-R\$ 546,39**.

O custo total do segundo de tratamento com vedolizumabe ou ustequinumabe é de R\$ R\$21.984,41 e R\$32.088,50, respectivamente (Figura 20). A utilização do vedolizumabe resulta em diminuição dos custos em **-R\$ 10.104,09**.

O custo total de 2 anos de tratamento com vedolizumabe ou ustequinumabe é de R\$ R\$47.109,45 e R\$57.759,93, respectivamente (Figura 20). A utilização do vedolizumabe resulta em diminuição dos custos em **-R\$ 10.650,48**.

4.10. Análise de sensibilidade determinística

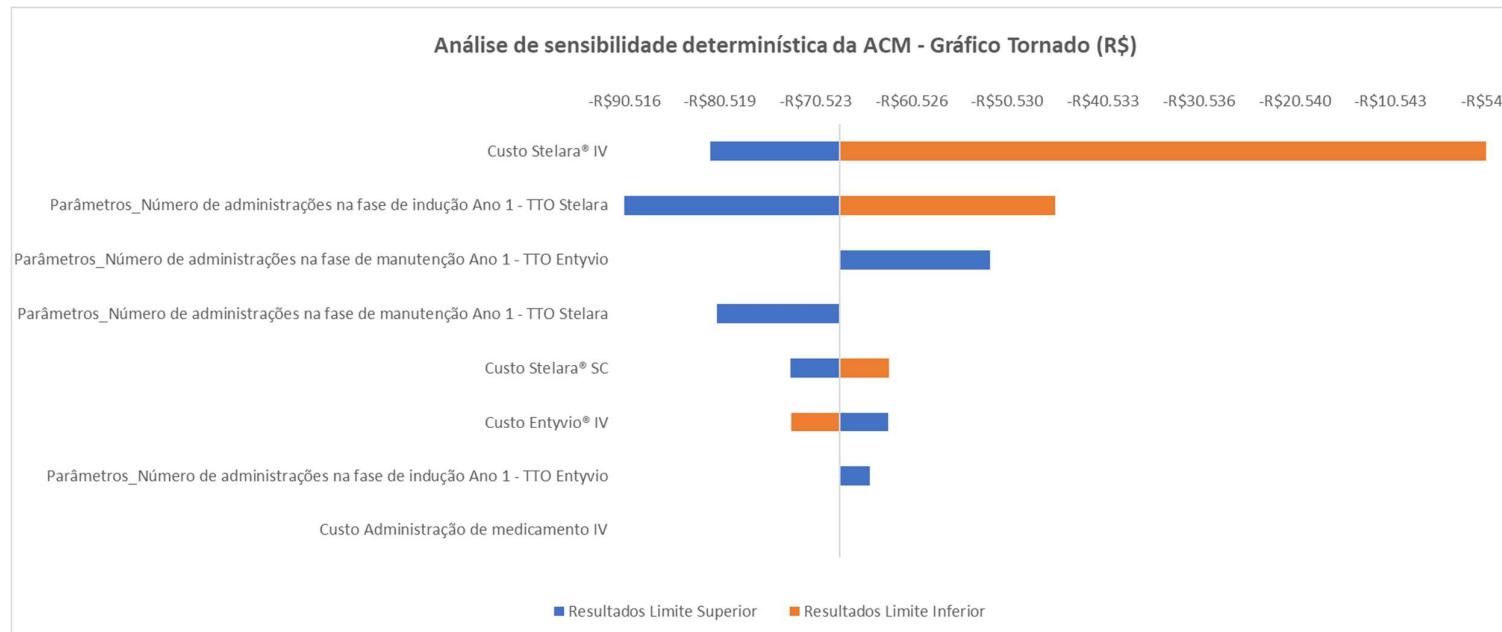
Uma análise de sensibilidade determinística foi desenvolvida para avaliar o impacto de cada parâmetro no resultado do modelo no caso base. Os parâmetros de custos foram variados dentro de um intervalo de $\pm 20\%$ do valor de caso base, exceto para o ustequinumabe IV 130 mg, cujo limite inferior foi definido como “zero” para refletir a proposta de bonificação da indução do medicamento. Já os parâmetros de dose foram variados de acordo com a frequência de administração preconizadas na bula de cada medicamento (dose padrão ou dose otimizada) (Tabela 15).

Tabela 15. Parâmetros considerados na análise de sensibilidade determinística.

Variável	Valor base	Limite inferior	Limite superior	Observação
Preço vedolizumabe	R\$ 3.140,00	R\$ 2.512,00	R\$ 3.768,00	+/- 20%
Preço ustequinumabe IV	R\$ 22.492,39	R\$ 0,00	R\$ 26.990,87	Lim. Inf: bonificado Lim sup: +20%
Preço ustequinumabe SC	R\$ 3.208,85	R\$ 2.567,08	R\$ 3.850,62	+/- 20%
Custo administração de medicamento IV	R\$ 0,63	R\$ 0,50	R\$ 0,76	+/- 20%
Doses na fase de indução – vedolizumabe	3	3	4	Lim. Inf.: 3 doses (Semanas 0, 2 e 6) Lim. Sup.: 4 doses (Semanas 0, 2, 6 e 10)
Doses na fase de indução – ustequinumabe	3	2	4	Lim. Inf.: 2 doses (peso < 55kg) Lim. Sup.: 4 doses (peso > 85 kg)
Doses na fase de manutenção Ano 1 – vedolizumabe	5	5	10	Lim. Inf.: Dose padrão a cada 8 semanas (Semana 14-52) Lim. Sup.: Dose otimizada a cada 4 semanas (Semana 14-52)
Doses na fase de manutenção Ano 1 - ustequinumabe	8	8	12	Lim. Inf.: Dose padrão a cada 12 semanas (Semana 8-52) Lim. Sup.: Dose otimizada a cada 8 semanas (Semana 8-52)

A Figura 21 mostra os resultados das análises de sensibilidade determinística. O parâmetro de maior impacto nos resultados foi o custo de aquisição do ustequinumabe IV, seguido do número de administrações do ustequinumabe na fase de indução no ano 1, do número de administrações do vedolizumabe na fase de manutenção no ano 1 e o número de administrações do ustequinumabe na fase de manutenção no ano 1, em ambos os cenários. Os resultados variaram entre -R\$546,39 até -R\$90.515,95, em favor do tratamento com vedolizumabe.

Figura 21. Diagrama tornado - Resultados da análise de sensibilidade determinística da análise da análise de custo-minimização: Cenário 1.



IV: intravenoso; SC: subcutâneo; TTO: tratamento.

Em resumo, a análise de custo-minimização resultou em menores custos de tratamento com vedolizumabe em todos os cenários avaliados, considerando ano 1, ano 2 ou acumulado de 2 anos de tratamento versus ustekinumabe. A redução nos custos de tratamento também se confirmou mesmo quando se levou em conta a proposta de bonificação do ustekinumabe IV 130 mg (cenário alternativo) e em todos os cenários da análise de sensibilidade determinística, o que reforça o potencial de economicidade ao SUS, caso o vedolizumabe seja incorporado para doença de Crohn.

5 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

5.1. Resumo das características da análise de impacto orçamentário

A Tabela 16 apresenta um resumo das características da análise de impacto orçamentário (AIO).

Tabela 16. Resumo das características da Análise de Impacto Orçamentário

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Impacto orçamentário
Intervenção	Vedolizumabe
Comparador	Ustequinumabe
População-alvo	Pacientes adultos com Doença de Crohn (DC) moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF
Perspectiva	Sistema Único de Saúde (SUS)
Horizonte temporal	5 anos
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos (custos de aquisição e administração dos medicamentos)
Tipo de análise de sensibilidade	Determinística

5.2. Objetivo

Estimar o impacto orçamentário incremental da incorporação de vedolizumabe para tratamento de pacientes adultos com DC ativa moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF no SUS.

Para o desenvolvimento desse estudo foram seguidas as recomendações do MS para a condução de estudos de impacto orçamentário (70).

5.3. Intervenção e comparador

A intervenção a ser avaliada nesta análise de impacto orçamentário (AIO) é o vedolizumabe. Já o comparador escolhido é o ustequinumabe. O regime posológico recomendado de vedolizumabe por via intravenosa é de 300 mg

administrado nas semanas 0, 2 e 6 e, a partir daí, a cada 8 semanas (45). Já a recomendação descrita na bula do ustekinumabe é de aproximadamente 6 mg/kg administrado por via intravenosa na semana 0 e, a partir daí, inicia-se o tratamento de manutenção com ustekinumabe 90 mg por via SC, sendo que a primeira dose da terapia de manutenção é administrada na semana 8 e as demais doses são administradas a cada 12 semanas (67).

5.4. Perspectiva da análise

A perspectiva adotada para AIO é a do SUS.

5.5. Horizonte temporal e taxa de desconto

O horizonte temporal para AIO é de 5 anos e não são aplicadas taxas de desconto, conforme recomendações das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (70).

5.6. Estimativa da população elegível

Para estimar o número de pacientes com DC ativa moderada a grave, que necessitam de terapia biológica e que falharam ou são intolerantes aos anti-TNF no SUS, foi realizada uma extração dos dados apresentados no relatório CONITEC n° 864/2024 (4).

O cálculo apresentado considerou a população atendida pelo SUS (71,1%) (71), a estimativa dos pacientes com DC (prevalência de 33,7 casos/100.000 habitantes por ano) (3), a estimativa de pacientes com DC ativa moderada a grave (39%) (4) e, por fim, a proporção de indivíduos que necessitavam de terapia biológica devido à falha ou intolerância ao uso dos anti-TNF (55%) (4) e a proporção de pacientes que necessitavam de terapia biológica, mas apresentavam contraindicação ao uso dos anti-TNF (1,2%) (4) (Tabela 17).

Tabela 17. Parâmetros considerados na estimativa da população elegível.

Parâmetros	Proporção
Taxa de cobertura do SUS (71)	71,00%
Prevalência da DC (33,7/100.000 habitantes/ano) (3)	0,03%
Pacientes com doença de Crohn moderada a grave (4)	38,98%
Pacientes com falha ou intolerância ao uso dos anti-TNF (4)	55,00%
Pacientes em uso de sintéticos que têm contraindicação ao uso de anti-TNFs* (4)	1,20%

Para estimar a população com DC ativa moderada a grave, com indicação de terapia biológica e com falha ou intolerância aos anti-TNF no SUS entre 2025 e 2029 foram consideradas as taxas de crescimento populacional para os respectivos anos, segundo a projeção da população brasileira publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (72).

Em cada novo ano estimado, considerou-se que o número de pacientes em uso de vedolizumabe ou ustequinumabe no ano anterior incorreria nos custos do tratamento de manutenção (prevalência) e os novos pacientes nos custos dos tratamentos de indução e de manutenção (incidência) (Tabela 18).

Tabela 18. População elegível para uso de vedolizumabe e/ou ustequinumabe.

	2025	2026	2027	2028	2029
Pacientes com DC ativa moderada a grave que tiveram falha primária após uso de anti-TNF	8.546	8.622	8.694	8.763	8.830
Pacientes com DC ativa moderada a grave contraindicados ao uso de anti-TNFs	186	188	190	191	193
Pacientes elegíveis	8.733	8.733	8.810	8.884	8.954
Novos pacientes	-	77	74	70	69
Total de pacientes elegíveis	8.733	8.810	8.884	8.954	9.023

5.7. Parâmetros de custos e uso de recursos

A AIO considera custos médicos diretos, como custos de aquisição e administração de medicamentos, resultantes da análise de custo-minimização. A posologia dos medicamentos e os cálculos dos custos estão descritos em detalhes na seção 4.9.1.

O custo de tratamento com vedolizumabe, considerado o regime padrão (Indução nas Semanas 0, 2 e 6; Manutenção: 300 mg administrados a cada oito semanas), resultou em R\$ 25.125,04 (primeiro ano) e R\$ 21.984,41 (anos subsequentes).

Para o cálculo do ustequinumabe foi adotado o regime padrão (~6mg/Kg na fase de indução e 90 mg administrados a cada doze semanas). O custo anual foi calculado em R\$ 93.148,60 (primeiro ano) e R\$ 32.088,50 (anos subsequentes).

É importante destacar que a empresa detentora do medicamento se prontificou a doar a dose de indução do ustequinumabe, logo um cenário alternativo também foi analisado, zerando o custo da indução com o medicamento. Neste cenário, o custo anual calculado do ustequinumabe foi de R\$ 25.671,43 (primeiro ano) e R\$ 32.088,50 (anos subsequentes). Caso não seja possível sua efetivação, o MS alerta sobre um potencial revisão da proposta comercial junto à empresa. Se isso ocorrer, o custo da fase de indução do ustequinumabe pode aumentar drasticamente.

5.8. Taxa de difusão (market-share)

A AIO considera três cenários distintos. O cenário conservador, onde se adota um crescimento gradual e progressivo da difusão de vedolizumabe no cenário projetado, começando com 30% no primeiro ano e alcançando 50% no quinto ano. No cenário moderado, adota-se um crescimento gradual e progressivo da difusão de vedolizumabe no cenário projetado, começando com 40% no primeiro ano e chegando a 50% no quinto ano. No cenário agressivo, adota-se um

crescimento gradual e progressivo da difusão de vedolizumabe no cenário projetado, começando com 50% no primeiro ano e alcançando 70% no quinto ano.

A Tabela 19 mostra a taxa de difusão no cenário atual e a Tabela 20, Tabela 21 e Tabela 22 exibem as taxas de difusão adotadas no cenário conservador, moderado e agressivo, respectivamente.

Tabela 19. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário atual

Cenário atual	2025	2026	2027	2028	2029
Ustequinumabe	100%	100%	100%	100%	100%
Vedolizumabe	0%	0%	0%	0%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

Tabela 20. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário conservador)

Cenário projetado	2025	2026	2027	2028	2029
Ustequinumabe	70%	65%	60%	55%	50%
Vedolizumabe	30%	35%	40%	45%	50%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

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

Cenário projetado	2025	2026	2027	2028	2029
Ustequinumabe	60%	55%	50%	50%	50%
Vedolizumabe	40%	45%	50%	50%	50%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

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

Cenário projetado	2025	2026	2027	2028	2029
Ustequinumabe	50%	45%	40%	35%	30%
Vedolizumabe	50%	55%	60%	65%	70%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

5.9. Resultados

5.9.1 Cenário sem a bonificação do ustequinumabe IV 130 mg

Considerando a estimativa populacional e taxas de difusão, foi estimado o número de pacientes a serem tratados com cada terapia. A Tabela 23 mostra a

projeção de pacientes para os próximos 5 anos no cenário atual. As Tabela 24, Tabela 25 e Tabela 26 exibem as projeções de pacientes para os próximos 5 anos considerando o cenário conservador, moderado e agressivo, respectivamente.

Tabela 23. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário atual

Cenário atual	2025	2026	2027	2028	2029
Ustequinumabe	8.733	8.810	8.884	8.954	9.023
Vedolizumabe	0	0	0	0	0
Total	8.733	8.810	8.884	8.954	9.023

IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

Tabela 24. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário conservador)

Cenário projetado	2025	2026	2027	2028	2029
Ustequinumabe	6.113	5.726	5.330	4.925	4.511
Vedolizumabe	2.620	3.083	3.554	4.029	4.511
Total	8.733	8.810	8.884	8.954	9.023

IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

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

Cenário projetado	2025	2026	2027	2028	2029
Ustequinumabe	5.240	4.845	4.442	4.477	4.511
Vedolizumabe	3.493	3.964	4.442	4.477	4.511
Total	8.733	8.810	8.884	8.954	9.023

IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

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

Cenário projetado	2025	2026	2027	2028	2029
Ustequinumabe	4.366	3.964	3.554	3.134	2.707
Vedolizumabe	4.366	4.845	5.330	5.820	6.316
Total	8.733	8.810	8.884	8.954	9.023

IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

Os resultados de impacto orçamentário para os cenários conservador, moderado e agressivo são apresentados na Tabela 27, Tabela 28 e Tabela 29. Em um horizonte de cinco anos, a incorporação do vedolizumabe estaria associada a uma redução de R\$338.666.195,00 (valor negativo) no orçamento do SUS, no cenário conservador. Já nos cenários alternativos, vedolizumabe resultou em uma redução do impacto orçamentário incremental de R\$421.549.144,00 (valor negativo) no cenário moderado e de R\$532.916.812,00 (valor negativo) no cenário agressivo.

Tabela 27. Resultado de impacto orçamentário no cenário conservador

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Atual	R\$813.457.415	R\$287.379.265	R\$289.594.496	R\$291.605.452	R\$293.733.445	R\$1.975.770.073
Projetado	R\$635.244.528	R\$254.667.542	R\$251.972.043	R\$249.063.952	R\$246.155.813	R\$1.637.103.877
Incremental	-R\$178.212.887	-R\$32.711.723	-R\$37.622.453	-R\$42.541.500	-R\$47.577.632	-R\$338.666.195

Tabela 28. Resultado de impacto orçamentário no cenário moderado

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Atual	R\$813.457.415	R\$287.379.265	R\$289.594.496	R\$291.605.452	R\$293.733.445	R\$1.975.770.073
Projetado	R\$575.840.232	R\$245.321.335	R\$242.566.430	R\$244.337.119	R\$246.155.813	R\$1.554.220.928
Incremental	-R\$237.617.183	-R\$42.057.930	-R\$47.028.066	-R\$47.268.333	-R\$47.577.632	-R\$421.549.144

Tabela 29. Resultado de impacto orçamentário no cenário agressivo

Cenário	2025	2026	2027	2028	2029	Acumulado
Atual	R\$813.457.415	R\$287.379.265	R\$289.594.496	R\$291.605.452	R\$293.733.445	R\$1.975.770.073
Projetado	R\$516.435.936	R\$235.975.128	R\$233.160.817	R\$230.156.619	R\$227.124.760	R\$1.442.853.260
Incremental	-R\$297.021.479	-R\$51.404.137	-R\$56.433.679	-R\$61.448.833	-R\$66.608.685	-R\$532.916.812

5.9.2 Cenário com a bonificação do ustekinumabe IV 130 mg

Mesmo se considerarmos a proposta de bonificação do ustekinumabe, em um horizonte de cinco anos, a incorporação do vedolizumabe estaria associada a uma redução de R\$153.616.648,00 (valor negativo) no orçamento do SUS, no cenário conservador. Já nos cenários alternativos, vedolizumabe resultou em uma redução do impacto orçamentário incremental de R\$176.317.316,00 (valor negativo) no cenário moderado e de R\$226.100.038,00 (valor negativo) no cenário agressivo.

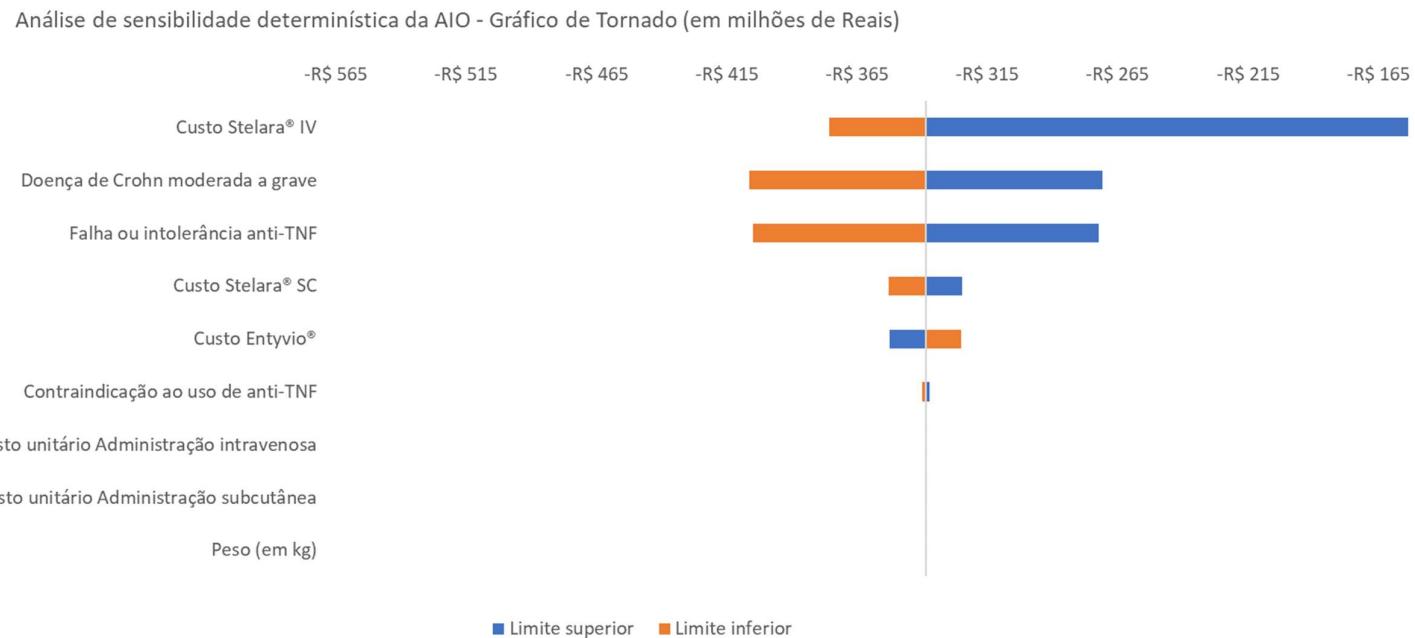
5.9.3. Análise de sensibilidade determinística

Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística para avaliar o impacto de cada parâmetro no resultado do modelo. Os parâmetros foram variados dentro de um intervalo de $\pm 20\%$ do valor de caso base, com exceção do custo do ustekinumabe IV 130 mg cujo limite inferior foi zerado para refletir a proposta de bonificação da indução.

Os resultados da análise de sensibilidade do cenário base são exibidos no diagrama tornado na Figura 22. Os parâmetros que mais impactaram os resultados foram o custo de aquisição do ustekinumabe IV 130 mg, a proporção de pacientes com DC ativa moderada a grave, a proporção de pacientes com falha ou intolerância a anti-TNFs, seguidos pelo custo do ustekinumabe SC e do vedolizumabe.

Os resultados da análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário incremental variaram de -R\$ 406 milhões a -R\$ 154 milhões, aproximadamente, no horizonte de 5 anos. Isso reforça o alto potencial de economicidade ao SUS com a incorporação do vedolizumabe para a doença de Crohn.

Figura 22. Diagrama tornado - Resultados da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário



IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

6 DISCUSSÃO SOBRE AS ANÁLISES ECONÔMICAS

Os resultados obtidos na análise de custo-minimização no caso base mostraram que o tratamento com vedolizumabe oferece uma redução de custos para o sistema de saúde em comparação com o tratamento com ustequinumabe, tanto no primeiro ano de tratamento (indução + manutenção) quanto no segundo ano de tratamento (manutenção).

Esta análise possui algumas limitações devido à variação dos parâmetros incluídos, como o número de administrações do medicamento por ano, bem como o custo da administração dos medicamentos, que podem variar. No entanto, esses parâmetros foram incluídos na análise de sensibilidade para verificar o impacto no resultado. Outra limitação seria o horizonte temporal de 2 anos no modelo de avaliação econômica, pois se trata de uma doença crônica com fases de remissão e agudização, dependendo da resposta do paciente ao tratamento a longo prazo. No entanto, os medicamentos são semelhantes quanto à segurança e eficácia, conforme demonstrado na revisão sistemática com meta-análise em rede de Singh e colaboradores (2018) (58), diferindo apenas na via de administração e no número de administrações anuais, justificando a avaliação de custo-minimização.

A análise de impacto orçamentário estima que a incorporação de vedolizumabe para DC, além de ser uma opção eficaz e segura para pacientes com falha, intolerância ou contraindicados ao tratamento com anti-TNFs, está associada a uma redução de custos em saúde de aproximadamente R\$ 153 milhões a R\$ 533 milhões acumulada em 5 anos, a depender do cenário de difusão da tecnologia e da implementação efetiva da bonificação da dose de indução do ustequinumabe.

Haveria uma economia adicional de mais de R\$ 13 milhões na aquisição do vedolizumabe em relação ao quantitativo que o Ministério da Saúde já adquire para retocolite ulcerativa.

7 RECOMENDAÇÕES AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

7.1.1. CADTH

O CADTH, Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recomenda que vedolizumabe seja reembolsado pelo tratamento de adultos com doença de Crohn (DC) ativa, moderada a grave, se os seguintes critérios e condições forem atendidos (73):

Critério: O tratamento com vedolizumabe deve ser interrompido se não for alcançada uma resposta clínica antes da administração de uma quarta dose de vedolizumabe. Uma resposta clínica é definida como uma melhora na pontuação do CDAI de pelo menos 70 pontos (73).

Condições: O custo do tratamento com vedolizumabe não deve exceder o custo do tratamento biológico alternativo menos oneroso. Os pacientes tratados com vedolizumabe devem estar sob os cuidados de um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Crohn. (73)

7.1.2. NICE

Vedolizumabe é recomendado como uma opção para o tratamento da doença de Crohn ativa moderada a grave apenas se: houve falha a um anti-TNF (ou seja, a doença respondeu inadequadamente ou perdeu a resposta ao tratamento) ou um anti-TNF não pode ser tolerado ou é contraindicado (74).

7.1.3. PBAC

Vedolizumabe é recomendado para pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave com falha a terapia convencional (imunossupressores) ou a anti-TNF (75).

7.1.4. SMC

Vedolizumabe é aceito para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada com, perda de resposta a, ou foram intolerantes a um anti-TNF (76).

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A DC é uma doença debilitante que impacta seriamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e a funcionalidade das pessoas afetadas, comprometendo gravemente as atividades sociais e profissionais desses pacientes. Atualmente, o SUS oferece tratamento cirúrgico e medicamentoso aos pacientes, incluindo corticosteroides, tratamentos convencionais (sulfassalazina, mesalazina, azatioprina e ciclosporina), tratamentos com agentes biológicos com mecanismos de ação focados em anti-TNF (adalimumabe, infliximabe e certolizumabe), e recentemente aprovou um tratamento biológico com mecanismo de ação diferente dos anti-TNF para pacientes com DC ativa moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF (ustequinumabe), conforme as linhas de tratamento estabelecidas no PCDT.

O vedolizumabe é uma anti-integrina, mecanismo de ação que tem ação seletiva no trato gastrointestinal e é a única classe de medicamento ainda não incorporada ao SUS para DC, que conta com anti-TNFs e anti-IL. Na literatura, é possível identificar diversos estudos que ressaltam a relevância clínica de vedolizumabe para o tratamento de pacientes com DC. O conjunto de evidências reunidas nesta RS suporta afirmar que vedolizumabe é tão eficaz e seguro quanto ustequinumabe, na avaliação dos desfechos de indução e manutenção da remissão clínica; resposta clínica; e ocorrência de EA, além de eventos adversos graves, na população de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que falharam previamente quanto ao uso de terapias anti-TNF.

Nesse contexto, para pacientes com DC ativa moderada a grave ativa após falha, intolerância ou contraindicação ao tratamento com anti-TNF, o tratamento com vedolizumabe tem potencial de reduzir os custos em saúde e proporcionar mais uma opção terapêutica para essa população. Além disso, o seu uso foi associado a uma significativa redução de custos para o sistema de saúde quando comparado ao ustequinumabe. Todos os cenários da análise de custo-minimização demonstram menores custos de tratamento com vedolizumabe (ano 1, ano 2 e 2 anos acumulados) versus ustequinumabe. E,

finalmente, a incorporação do vedolizumabe tem potencial de gerar redução no impacto orçamentário incremental de pelo menos R\$ 153 milhões em 5 anos, podendo chegar a até R\$ 533 milhões de redução de gastos ao SUS.

9 REFERÊNCIAS

1. Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. F1000Prime Rep [Internet]. 2 de abril de 2015 [citado 4 de março de 2024];7(44). Disponível em: [https://connect.h1.co\\$request.getParameter\('target'\)](https://connect.h1.co$request.getParameter('target'))
2. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*. 1º de janeiro de 2012;142(1):46-54.e42.
3. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Hino AAF, Valverde DA, et al. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *Lancet Reg Health - Am* [Internet]. setembro de 2022 [citado 17 de julho de 2024];13. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9903988/>
4. Ministério da Saúde. Relatório 864 - Ustequinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave [Internet]. 2024 [citado 27 de abril de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/2024/20240123_relatorio_864_ustequinumabe.pdf
5. Torres J, Mehandru S, Colombel JF, Peyrin-Biroulet L. Crohn's disease. *Lancet Lond Engl*. 29 de abril de 2017;389(10080):1741–55.
6. Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P.G. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Primers* [Internet]. [citado 2 de março de 2024];6(22). Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-0156-2>
7. Rogler G, Singh A, Kavaugh A, Rubin DT. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease: Current Concepts, Treatment, and Implications for Disease Management. *Gastroenterology*. outubro de 2021;161(4):1118–32.
8. Nóbrega VG, Silva IN de N, Brito BS, Silva J, Silva MCM da, Santana GO. THE ONSET OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(3):290–5.
9. Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. *Inflamm Bowel Dis*. junho de 2011;17(6):1415–22.
10. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc*. 1º de julho de 2017;92(7):1088–103.
11. Yesi K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A, Wangchuk P. Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products. *J Clin Med*. maio de 2020;9(5):1273.

12. Ministério da Saúde. Calprotectina fecal no monitoramento de pacientes com Doença de Crohn envolvendo o cólon. 2024;
13. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *The Lancet*. 8 de março de 1980;315(8167):514.
14. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet Lond Engl*. 23 de dezembro de 2017;390(10114):2769–78.
15. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 30 de outubro de 2018;11:423–9.
16. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes M da P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 18 de junho de 2018;18(1):87.
17. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. abril de 2021;160(5):1570–83.
18. Panaccione R, Lee WJ, Clark R, Kligys K, Campden RI, Grieve S, et al. Dose Escalation Patterns of Advanced Therapies in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2023;40(5):2051–81.
19. Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, Verstockt B, Chaparro M, Buskens C, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 15 de junho de 2024;jjae091.
20. Gade AK, Douthit NT, Townsley E, Gade AK, Douthit NT, Townsley E. Medical Management of Crohn's Disease. *Cureus [Internet]*. 29 de maio de 2020 [citado 20 de março de 2024];12(5). Disponível em: <https://www.cureus.com/articles/30854-medical-management-of-crohns-disease>
21. Vetter M, Neurath MF. Treatment Perspectives in Crohn's Disease. *Digestion*. 2018;98(3):135–42.
22. Shi HY, Ng SC. The state of the art on treatment of Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2018;53(9):989–98.
23. Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, Furman M, Rodrigues A, Russell RK, et al. Management of Crohn's disease. *Arch Dis Child*. maio de 2016;101(5):475–80.
24. Ministério da Saúde FDA. Portaria nº 14, de 28 de novembro de 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. 2017;

25. Relatório de recomendação [Internet]. [citado 17 de julho de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/relatorio_cp_infliximabe_crohn_58_2023.pdf
26. Relatório para Sociedade. Ustequinumabe para o tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada a grave [Internet]. [citado 20 de março de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/sociedade/ustequinumabe-para-o-tratamento-de-pacientes-com-doenca-de-crohnativa-moderada-a-grave>
27. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC [Internet]. [citado 6 de agosto de 2024]. PCDT em elaboração. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/pcdt-em-elaboracao-1>
28. Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 1º de junho de 2021;160(7):2496–508.
29. Imbrizi M, Baima JP, Azevedo MFC de, Andrade AR, Queiroz NSF, Chebli JMF, et al. SECOND BRAZILIAN CONSENSUS ON THE MANAGEMENT OF CROHN'S DISEASE IN ADULTS: A CONSENSUS OF THE BRAZILIAN ORGANIZATION FOR CROHN'S DISEASE AND COLITIS (GEDIIB). *Arq Gastroenterol*. 2023;59(suppl 1):20–50.
30. Irving P, Burisch J, Driscoll R, Olsson M, Fullarton JR, Rodgers-Gray BS, et al. IBD2020 global forum: results of an international patient survey on quality of care. *Intest Res*. outubro de 2018;16(4):537–45.
31. Jornada do paciente com doença inflamatória intestinal [Internet]. [citado 3 de setembro de 2024]. Disponível em: https://www.abcd.org.br/wp-content/uploads/2018/01/JORNADA_DO_PACIENTE_COMPLETA.pdf?utm_source=jornada&utm_medium=site&utm_campaign=completo
32. Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *J Crohns Colitis*. setembro de 2014;8(9):1088–96.
33. Chu TPC, Moran GW, Card TR. The Pattern of Underlying Cause of Death in Patients with Inflammatory Bowel Disease in England: A Record Linkage Study. *J Crohns Colitis*. 1º de maio de 2017;11(5):578–85.
34. Lin WC, Weng MT, Tung CC, Chang YT, Leong YL, Wang YT, et al. Trends and risk factors of mortality analysis in patients with inflammatory bowel disease: a Taiwanese nationwide population-based study. *J Transl Med*. 12 de dezembro de 2019;17:414.
35. Yasukawa S, Matsui T, Yano Y, Sato Y, Takada Y, Kishi M, et al. Crohn's disease-specific mortality: a 30-year cohort study at a tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol*. janeiro de 2019;54(1):42–52.

36. Magro F, Portela F, Lago P, Deus J, Cotter J, Cremers I, et al. Inflammatory bowel disease: a patient's and caregiver's perspective. *Dig Dis Sci.* dezembro de 2009;54(12):2671–9.
37. Parra RS, Chebli JMF, Amarante HMBS, Flores C, Parente JML, Ramos O, et al. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. *World J Gastroenterol.* 14 de outubro de 2019;25(38):5862–82.
38. de S B Fróes R, Carvalho ATP, de V Carneiro AJ, de Barros Moreira AMH, Moreira JPL, Luiz RR, et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care.* abril de 2018;19(3):463–70.
39. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F, et al. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion.* 2020;101 Suppl 1:43–57.
40. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* abril de 2015;41(7):613–23.
41. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 17 de novembro de 2016;375(20):1946–60.
42. Macaluso FS, Grova M, Saladino M, Cappello M, Demarzo MG, Privitera AC, et al. The effectiveness of ustekinumab and vedolizumab as third-line biologic therapy in patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis.* 1º de abril de 2023;55(4):471–7.
43. Onali S, Pugliese D, Caprioli FA, Orlando A, Biancone L, Nardone OM, et al. An Objective Comparison of Vedolizumab and Ustekinumab Effectiveness in Crohn's Disease Patients' Failure to TNF-Alpha Inhibitors. *Am J Gastroenterol.* 1º de agosto de 2022;117(8):1279–87.
44. Hyun HK, Zhang HS, Yu J, Kang EA, Park J, Park SJ, et al. Comparative effectiveness of second-line biological therapies for ulcerative colitis and Crohn's disease in patients with prior failure of anti-tumour necrosis factor treatment. *BMC Gastroenterol.* 27 de março de 2022;22(1):143.
45. Takeda. Bula do Entyvio®. Takeda Pharma Ltda. Rodovia SP 340 S/N, Km 133, 5 Jaguariúna - SP CNPJ. 2016.
46. Contrato n. 333/2023 [Internet]. [citado 3 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/licitacoes-e-contratos/contratos-dlog/dlog-2023/contrato-no-333-2023-processo-no-25000-008132-2023-13/contrato-333-2023.pdf>
47. Hui S, Sinopoulou V, Gordon M, Aali G, Krishna A, Ding NS, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in Crohn's disease

- Hui, S - 2023 | Cochrane Library. [citado 17 de julho de 2024]; Disponível em:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013611.pub2/full>
48. Bokemeyer B, Plachta-Danielzik S, di Giuseppe R, Efken P, Mohl W, Hoffstadt M, et al. Real-World Effectiveness of Vedolizumab vs Anti-TNF in Biologic-naïve Crohn's Disease Patients: A 2-year Propensity-score-adjusted Analysis from the VEDOIBD-Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2 de maio de 2024;30(5):746–56.
49. Real-World Clinical Effectiveness and Safety of Vedolizumab and Ustekinumab in Bio-naïve Patients With Complex or Noncomplex Crohn's Disease: Results From the EVOLVE Expansion Study. *Gastroenterol Hepatol.* dezembro de 2023;19(12 Suppl 8):20–1.
50. Ferrante M, Christensen B, Bressler B, Brett N, Bassel M, Kamble P, et al. P636 Real-world clinical effectiveness and safety of vedolizumab and ustekinumab in biologic-naïve patients with Crohn's disease: Results from the EVOLVE Expansion study. *J Crohns Colitis.* 30 de janeiro de 2023;17(Supplement_1):i768–9.
51. Scharl M, Christensen B, Bressler B, Brett NR, Gianchetti L, Kamble P, et al. P627 Real-world clinical effectiveness and safety of vedolizumab and ustekinumab in biologic-naïve patients with Crohn's disease by disease location: Results from the EVOLVE Expansion study. *J Crohns Colitis.* 1º de janeiro de 2024;18(Supplement_1):i1203–4.
52. Kapizioni C, Desoki R, Lam D, Balendran K, Al-Sulais E, Subramanian S, et al. Biologic Therapy for Inflammatory Bowel Disease: Real-World Comparative Effectiveness and Impact of Drug Sequencing in 13 222 Patients within the UK IBD BioResource. *J Crohns Colitis.* 1º de junho de 2024;18(6):790–800.
53. Brasil M da. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnicos-científicos [Internet]. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2021 [citado 6 de fevereiro de 2024]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/artigos_publicações/diretrizes_diretrizes_metodológicas_ptc.pdf
54. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 5 de dezembro de 2016;5(1):210.
55. Risk of bias tools - Current version of ROBINS-I [Internet]. [citado 3 de setembro de 2024]. Disponível em: <https://www.riskofbias.info/welcome/home/current-version-of-robins-i>
56. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 21 de setembro de 2017;358:j4008.

57. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* abril de 2011;64(4):383–94.
58. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review and network meta-analysis: first- and second-line biologic therapies for moderate-severe Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* agosto de 2018;48(4):394–409.
59. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 1º de dezembro de 2021;6(12):1002–14.
60. Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G. Systematic review with network meta-analysis: Efficacy of induction therapy with a second biological agent in anti-TNF-experienced Crohn's disease patients. *Gastroenterol Res Pract* [Internet]. 2018;2018((Pagnini C., cristiano.pagnini@uniroma1.it) Digestive and Liver Disease Department, S. Andrea Hospital, Rome, Italy). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625648758&from=export>
61. Onali S, Pugliese D, Caprioli FA, Orlando A, Biancone L, Nardone OM, et al. COMPARATIVE OBJECTIVE EFFECTIVENESS OF VEDOLIZUMAB AND USTEKINUMAB IN A REAL-LIFE COHORT OF ACTIVE CROHN'S DISEASE PATIENTS FAILURE TO TNF INHIBITORS. *Dig Liver Dis.* 2022;54((Onali S.; Favale A.; Fantini M.C.) Università di Cagliari, Cagliari, Italy):S140–1.
62. Kawalec P, Moćko P. An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients. *J Comp Eff Res.* fevereiro de 2018;7(2):101–11.
63. Thomas PWA, van Caem M, West RL, Russel MGVM, Jansen JM, Römkens TEH, et al. Long-term effectiveness and safety of ustekinumab in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* março de 2023;35(3):261–9.
64. Garcia NM, Cohen NA, Rubin DT. Treat-to-target and sequencing therapies in Crohn's disease. *United Eur Gastroenterol J.* 12 de dezembro de 2022;10(10):1121–8.
65. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2º ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
66. Diário Oficial da União. PORTARIA SECTICS/MS Nº 1, DE 22 DE JANEIRO DE 2024 [Internet]. [citado 29 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/mídias/relatórios/2024/portaria-sectics-ms-no-1.pdf>

67. Janssen-Cilag. Bula do Stelara®. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Rodovia Presidente Dutra, km 154 - São José dos Campos - SP - CNPJ 51.780.468/0002-68.
68. BRASIL. Ministério da Economia. Painel de Preços. 2022.
69. Ministério da Saúde. SIGTAP. 2021.
70. BRASIL. Ministério da Saúde. 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. 1º ed. Brasília - DF; 2014. 76 p.
71. Biblioteca Virtual em Saúde - Ministério da Saúde. Biblioteca Virtual em Saúde. 2022 [citado 29 de julho de 2024]. 71% dos brasileiros têm os serviços públicos de saúde como referência. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/71-dos-brasileiros-tem-os-servicos-publicos-de-saude-como-referencia/>
72. IBGE IB de G e E. Projeções da População | IBGE [Internet]. [citado 14 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
73. CADTH canadian drug expert committee final recommendation [Internet]. [citado 5 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0487_complete_entyvio-Oct-31-16.pdf
74. Overview | Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2015 [citado 5 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta352>
75. Vedolizumab [Internet]. [citado 5 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/vedolizumab-2-psd-march-2015.pdf>
76. Scottish Medicines Consortium [Internet]. [citado 5 de agosto de 2024]. vedolizumab (Entyvio). Disponível em: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/vedolizumab-entyvio-fullsubmission-104515/>
77. Wu MC, Ma K, Huang PC, Chan SY, Winter H. COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF RISANKINUMAB, USTEKINUMAB, AND VEDOLIZUMAB IN PATIENTS WITH FIBROSTENOTIC CROHN'S DISEASE: A PROPENSITY SCORE-MATCHED COHORT STUDY. *Gastroenterology*. 2024;166(5):S-1427.
78. Sinopoulou V, Gordon M, Vuyluru SK, Darie AM, Radford S, Shale M, et al. EFFICACY AND SAFETY OF ADVANCED MEDICAL TREATMENTS FOR INDUCTION OF REMISSION IN CROHN'S DISEASE: A SYSTEMATIC

REVIEW AND NETWORK META-ANALYSIS. Gastroenterology. 2024;166(5):S-961.

79. Hupé M, Mathieu N, Pereira B, Buisson A. NETWORK META-ANALYSIS COMPARING EFFICACY OF CONVENTIONAL THERAPY AND BIOLOGICS TO PREVENT ENDOSCOPIC POSTOPERATIVE RECURRENCE IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE. Gastroenterology. 2024;166(5):S-1429.
80. Fear EN, Fine ZD, St-Pierre J, Klein JA, Choi NK, Rubin DT. PATIENTS IN TRIALS OF MODERATE-TO-SEVERE CD WHO ARE EXPOSED TO PLACEBO ARE MORE LIKELY TO SUFFER HARM THAN THOSE RECEIVING ACTIVE TREATMENT: THE LACK OF CLINICAL EQUIPOISE IN TRADITIONAL STUDY DESIGNS. Gastroenterology. 2024;166(5):S-795.
81. Schreiber S, Danese S, Colombel JF, Hisamatsu T, Irving PM, Park H, et al. NETWORK META-ANALYSIS TO EVALUATE THE COMPARATIVE EFFICACY OF ADVANCED THERAPIES AS FIRST LINE FOR MAINTENANCE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH MODERATE-TO-SEVERE CROHN'S DISEASE. Gastroenterology. 2024;166(5):S-965.
82. Pasta A, Calabrese F, Marabotto E, Furnari M, Demarzo MG, Bodini G, et al. COMPARISON OF THE SAFETY AND EFFICACY OF USTEKINUMAB AND VEDOLIZUMAB IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE – A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF PROPENSITY SCORE MATCHED COHORT STUDIES. Dig Liver Dis. 2024;56((Pasta A.; Calabrese F.; Marabotto E.; Furnari M.; Demarzo M.G.; Bodini G.; Giannini E.G.) Gastroenterology Unit, Department of Internal Medicine, University of Genoa, IRCCS Policlinic San Martino Hospital, Genoa, Italy):S137.
83. Viola A, Ventimiglia M, Sparacino A, D'Antonio E, Orlando A, De Vivo S, et al. ASSESSMENT OF VEDOLIZUMAB AND USTEKINUMAB IN ELDERLY (AVENUE) PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE (CD): AN IG-IBD STUDY. Dig Liver Dis. 2024;56((Viola A.; Fries W.) IBD-Unit, Dept of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy):S161–3.
84. Schreiber S, Danese S, Colombel JF, Hisamatsu T, Irving P, Park H, et al. NETWORK META-ANALYSIS TO EVALUATE THE COMPARATIVE EFFICACY OF BIOLOGICS FOR MAINTENANCE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE. Inflamm Bowel Dis. 2024;30((Schreiber S.; Danese S.; Colombel J.-F.; Hisamatsu T.; Irving P.; Park H.; Kim D.-H.; Nam Lee Y.; Hanauer S.)):S7.
85. Holvoet T, Truyens M, De Galan C, Peeters H, Gismero FM, Elorza A, et al. Safety and Effectiveness of Vedolizumab and Ustekinumab in Elderly Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Real-Life Multicentric Cohort Study. J Clin Med [Internet]. 2024;13(2). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L202807509&from=export>

86. Hupé M, Pereira B, Mathieu N, Buisson A. P622 Network meta-analysis comparing efficacy between biologics and conventional therapies to prevent endoscopic postoperative recurrence in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 1º de janeiro de 2024;18(Supplement_1):i1197.
87. Yang H, Huang Z, Li M, Zhang H, Fu L, Wang X, et al. Comparative effectiveness of ustekinumab vs. vedolizumab for anti-TNF-naïve or anti-TNF-exposed Crohn's disease: a multicenter cohort study. *eClinicalMedicine* [Internet]. 2023;66((Yang H.; Huang Z.; Li M.; Guo Q.; Wu Y.; Tang J., tangj33@mail.sysu.edu.cn; Chao K., chaokang3@mail.sysu.edu.cn; Gao X., gxiang@mail.sysu.edu.cn) Department of Gastroenterology, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, China). Disponível em:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2028774852&from=export>
88. Avedillo-Salas A, Corral-Cativiela S, Fanlo-Villacampa A, Vicente-Romero J. The Efficacy and Safety of Biologic Drugs in the Treatment of Moderate–Severe Crohn's Disease: A Systematic Review. *Pharmaceuticals* [Internet]. 2023;16(11). Disponível em:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2026797411&from=export>
89. Shinzaki S, Matsuoka K, Fujii T, Okamoto R, Yamada A, Kunisaki R, et al. Disease activity and treatment patterns of newly diagnosed adult patients with Crohn's disease in Japan: Interim analysis of inception cohort registry study of patients with Crohn's disease (iCREST-CD). *J Crohns Colitis*. 2023;17((Shinzaki S.; Watanabe K.) Hyogo Medical University, Center for Inflammatory Bowel Disease-Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Nishinomiya-Hyogo, Japan):i905–7.
90. Newman KL, Johnson LA, Stidham RW, Higgins PDR. Vedolizumab more likely to be discontinued than ustekinumab in anti-TNF-experienced patients with fistulizing Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol* [Internet]. 2023;16((Newman K.L., kinewman@med.umich.edu; Johnson L.A.; Stidham R.W.; Higgins P.D.R.) Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, University of Michigan, 3110 Taubman Center, SPC 5368, 1500 East Medical Center Drive, Ann Arbor, MI, United States). Disponível em:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2021934390&from=export>
91. Kappelman M, Lewis JD, Zhang X, Lin FC, Weisbein L, Chen W, et al. Comparative Effectiveness of Vedolizumab Versus Ustekinumab in Anti-TNF Experienced Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(10):S676.
92. Danese S, Panaccione R, Rubin DT, Sands BE, Reinisch W, D'Haens G, et al. Clinical Efficacy and Safety of Guselkumab Maintenance Therapy in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Week 48 Analyses from the Phase 2 GALAXI 1 Study. *Arthritis Rheumatol*.

- 2022;74((Danese S.) Gastroenterology and Endoscopy, IRCCS Ospedale San Raffaele and University Vita-Salute San Raffaele, Milano, Italy):3656–60.
93. Gebeyehu GG, Fiske J, Liu E, Limdi J, Davies M, Baig D, et al. COMPARATIVE SAFETY AND EFFECTIVENESS OF USTEKINUMAB AND VEDOLIZUMAB IN ELDERLY CROHN'S DISEASE PATIENTS. Gut. 2022;71((Gebeyehu G.G.; Fiske J.; Baig D.; Smith P.; Subramanian S.) Liverpool University Hospitals NHS Foundation Trust, Liverpool, United Kingdom):A47–8.
94. Desoki R, Balendran K, Kapizioni C, Shawky R, Parkes M, Raine T. Comparative effectiveness of vedolizumab and ustekinumab in Crohn's Disease patients who failed anti-TNF treatment: Interrogating 1019 patients from the UK IBD BioResource. J Crohns Colitis. 2022;16((Desoki R.; Balendran K.; Kapizioni C.; Shawky R.; Parkes M.; Raine T.) Cambridge University Hospital, Gastroenterology, Cambridge, United Kingdom):i118.
95. Garcia Garrido HM, Vollaard A, D'haens GR, Spuls PI, Bemelman FJ, Tanck MW, et al. Immunogenicity of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) Followed by the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23) in Adults with and without Immunosuppressive Therapy. Vaccines [Internet]. 2022;10(5). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2016901912&from=export>
96. Macaluso FS, Grova M, Saladino M, Demarzo MG, Privitera AC, Giangreco E, et al. THE EFFECTIVENESS OF USTEKINUMAB AND VEDOLIZUMAB AS THIRD-LINE THERAPY IN PATIENTS WITH REFRACTORY CROHN'S DISEASE. Dig Liver Dis. 2022;54((Macaluso F.S.; Grova M.; Renna S.; Casà A.; Orlando A.) IBD Unit, "Villa Sofia-Cervello" Hospital, Palermo, Italy):S93–4.
97. Albshesh A, Taylor J, Savarino EV, Truyens M, Armuzzi A, Ribaldone DG, et al. Effectiveness of Third-Class Biologic Treatment in Crohn's Disease: A Multi-Center Retrospective Cohort Study. J Clin Med. 29 de junho de 2021;10(13):2914.
98. Garg R, Aggarwal M, Mohammed A, Achkar JP, Lashner B, Philpott J, et al. REAL-WORLD EFFECTIVENESS AND SAFETY OF USTEKINUMAB AND VEDOLIZUMAB IN ELDERLY PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE. Gastroenterology. 2021;160(6):S-560.
99. Manlay L, Boschetti G, Pereira B, Flourié B, Dapoigny M, Reymond M, et al. Comparison of short- and long-term effectiveness between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor therapy. Aliment Pharmacol Ther. junho de 2021;53(12):1289–99.
100. Wu G, Yang Y, Liu M, Wang Y, Guo Q. Systematic Review and Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy and Safety of Biosimilars, Biologics and JAK1 Inhibitors for Active Crohn Disease. Front Pharmacol [Internet].

2021;12((Wu G.; Yang Y.) The First Clinical Medical College, Lanzhou University, Lanzhou, China). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L634867053&from=export>

101. Rayer C, Roblin X, Laharie D, Flamant M, Dewitte M, Fumery M, et al. Which second-line biologic after anti-tnf failure during crohn's disease: Ustekinumab or vedolizumab, a multicentre retrospective study. United Eur Gastroenterol J. 2020;8(8 SUPPL):478–9.
102. Chiorean M, Jiang J, Candela N, Chen G, Romdhani H, Latremouille-Viau D, et al. Comparative evaluation of treatment persistence and dose intensification in patients with crohn's disease treated with ustekinumab versus vedolizumab. United Eur Gastroenterol J. 2020;8(8 SUPPL):445.
103. Townsend T, Razanskaite V, Michail S, Morgan J, Davies M, Storey D, et al. Multi-centre comparative effectiveness of vedolizumab and ustekinumab as induction therapy in anti-TNF refractory crohn's disease. Gut. 2019;68(Townsend T.; Michail S.; Morgan J.; Davies M.; Storey D.; Subramanian S.) Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, United Kingdom):A100.
104. Biemans V, Van Der Woude C, Van Der Meulen-De Jong A, Dijkstra G, De Boer N, Oldenburg B, et al. Vedolizumab vs. ustekinumab for Crohn's disease: Comparative effectiveness in a real-life observational cohort study (ICC case series). J Crohns Colitis. 2018;12((Biemans V.) Radboudumc, Nijmegen, Netherlands):S66–7.
105. Hindryckx P, Zou GY, Feagan BG, Garg SK, Singh JA, Lobaton T, et al. Biologic drugs for induction and maintenance of remission in Crohn's disease: A network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2017;2017(8). Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L617691046&from=export>
106. Singh S, Fumery M, Dulai P, Murad M, Sandborn WJ. First-line and second-line biologics in the management of moderate-severe Crohn's disease: A grade-based approach. Gastroenterology. 2017;152(5):S592.
107. Hather G, Curtis R, Minda K, Zouraq IA, Khalid JM. Indirect comparison of two novel biologics for the treatment of Crohn's disease: Network-meta analysis of ustekinumab vs vedolizumab. J Crohns Colitis. 2017;11((Hather G.) Takeda Development Center, Stats Innovation, Cambridge, United States):S232–3.
108. Ahuja D, Murad MH, Ma C, Jairath V, Singh S. Comparative Speed of Early Symptomatic Remission With Advanced Therapies for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Off J Am Coll Gastroenterol ACG. setembro de 2023;118(9):1618.

109. García MJ, Rivero M, Fernández-Clotet A, de Francisco R, Sicilia B, Mesonero F, et al. Comparative Study of the Effectiveness of Vedolizumab Versus Ustekinumab After Anti-TNF Failure in Crohn's Disease (Versus-CD): Data from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis*. 27 de janeiro de 2024;18(1):65–74.
110. Lu X, Zhou ZY, Xin Y, Wang MJ, Gray E, Jairath V, et al. Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Filgotinib vs Vedolizumab, Tofacitinib, and Ustekinumab for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 1º de janeiro de 2024;30(1):64–77.
111. Parrot L, Dong C, Carbonnel F, Meyer A. Systematic review with meta-analysis: the effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther*. fevereiro de 2022;55(4):380–8.
112. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus EV. Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. dezembro de 2014;89(12):1621–35.
113. Chiorean M, Jiang J, Candela N, Chen G, Romdhani H, Latremouille-Viau D, et al. Real-world clinical outcomes and healthcare costs in patients with Crohn's disease treated with vedolizumab versus ustekinumab in the United States. *Curr Med Res Opin*. maio de 2024;40(5):877–85.
114. Rayer C, Nachury M, Bourreille A, Roblin X, Peyrin-Biroulet L, Viennot S, et al. Efficacy of ustekinumab, vedolizumab, or a second anti-TNF agent after the failure of a first anti-TNF agent in patients with Crohn's disease: a multicentre retrospective study. *BMC Gastroenterol*. 1º de dezembro de 2022;22(1):498.
115. Meyer A, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Altwegg R, Bouhnik Y, et al. Comparative real-world effectiveness of vedolizumab and ustekinumab for patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre cohort study. *Scand J Gastroenterol*. dezembro de 2022;57(12):1454–62.
116. Alric H, Amiot A, Kirchgesner J, Tréton X, Allez M, Bouhnik Y, et al. Vedolizumab clinical decision support tool predicts efficacy of vedolizumab but not ustekinumab in refractory crohn's disease. *United Eur Gastroenterol J*. 2020;8(8 SUPPL):472.
117. Shimazaki M, Matsuyama Y, Koide D. Comparison of the Effectiveness of Vedolizumab and Ustekinumab in Crohn's Disease Patients Who Failed Anti-tumor Necrosis Factor- α Treatment in Japan: An Observational Study Utilizing Claims Database. *Biol Pharm Bull*. 2024;47(2):443–8.
118. Jairath V, Chan K, Lasch K, Keeping S, Agboton C, Blake A, et al. Integrating efficacy and safety of vedolizumab compared with other advanced therapies to assess net clinical benefit of ulcerative colitis treatments: a

- network meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* junho de 2021;15(6):711–22.
119. Singh S, Kim J, Luo J, Paul P, Rudrapatna V, Park S, et al. Comparative Safety and Effectiveness of Biologic Therapy for Crohn's Disease: A CA-IBD Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* agosto de 2023;21(9):2359-2369.e5.
120. Qiang JK, Shahbaz A, Kim W, Marinas J, Greaves S, Yeung J. Effectiveness of sequential use of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis in real world Canadian academic clinical practice: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 1º de janeiro de 2016;74(1):176–7.
121. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis. *Pharmacol Rep PR.* dezembro de 2016;68(6):1237–43.
122. Hsu D, Lee J, Kotzen AB, Bensen R, Goyal A. REAL-WORLD SAFETY AND EFFICACY OF USTEKINUMAB AND VEDOLIZUMAB IN PEDIATRIC PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. *Gastroenterology.* 2024;166(5):S-1210.
123. Alamer A, Al Lehaibi L, Alomar M, Aldhuwayan F, Alshouish S, Al-Ali A, et al. P688 Comparative Effectiveness of Ustekinumab Versus Vedolizumab in Treating Crohn's Disease After Failure of Anti-TNF Agents: Real-World Evidence. *J Crohns Colitis.* 1º de janeiro de 2024;18(Supplement_1):i1307.
124. Kappelman MD, Adimadhyam S, Hou L, Wolfe AE, Smith S, Simon AL, et al. Real-World Evidence Comparing Vedolizumab and Ustekinumab in Antitumor Necrosis Factor-Experienced Patients With Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol.* 1º de abril de 2023;118(4):674–84.
125. Townsend T, Razanskaite V, Dodd S, Storey D, Michail S, Morgan J, et al. Comparative effectiveness of ustekinumab or vedolizumab after one year in 130 patients with anti-TNF-refractory Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* outubro de 2020;52(8):1341–52.
126. Singh S, Fumery M, Dulai P, Murad M, Sandborn W. Comparative Efficacy of Pharmacological Agents for Moderate-Severe Crohn's Disease in Patients with Prior Exposure to Anti-TNF Agents: A Network Meta- Analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23((Singh S.) UCSD Medical Center, San Diego, CA, United States):S44.
127. Khanna R, Zou G, D'Haens G, Feagan BG, Sandborn WJ, Vandervoort MK, et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther.* janeiro de 2015;41(1):77–86.

ANEXO 1 – Estratégia de busca

Tabela 30. Estratégias de busca para a revisão sistemática.

Base de dados	Estratégia de busca
MedLine via PubMed	((((((((((("Crohn Disease"[MeSH Terms]) OR ("Crohn's Enteritis"[Text Word])) OR ("Regional Enteritis"[Text Word])) OR ("Crohn's Disease"[Text Word])) OR ("Crohns Disease"[Text Word])) OR ("Inflammatory Bowel Disease 1"[Text Word])) OR ("Enteritis, Granulomatous"[Text Word])) OR ("Granulomatous Enteritis"[Text Word])) OR ("Enteritis, Regional"[Text Word])) OR ("Ileocolitis"[Text Word])) OR ("Colitis, Granulomatous"[Text Word])) OR ("Granulomatous Colitis"[Text Word])) OR ("Ileitis, Terminal"[Text Word])) OR ("Terminal Ileitis"[Text Word])) OR ("Ileitis, Regional"[Text Word])) OR ("Regional Ileitis"[Text Word]) AND (((("vedolizumab"[Supplementary Concept]) OR ("Entyvio"[Text Word])) OR ("MLN0002"[Text Word])) OR ("MLN02"[Text Word])) OR ("MLN-0002"[Text Word])) OR ("MLN-02"[Text Word]) AND ("ustekinumab"[MeSH Terms]) OR (CANTO 1275) OR (CANTO-1275) OR (Stelara) 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 search and review[ti] OR systematic integrative review[ti])) OR meta-analysis[tiab] OR Network Meta-Analysis[tiab] OR Network Meta-Analyses [tiab] OR systematic review[pt] OR randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti] OR "cohort studies"[MeSH Terms))))))
Embase	#1 ('crohn disease'/exp OR 'crohn disease' OR 'crohn`s disease' OR 'crohns disease' OR 'cleron disease' OR 'enteritis regionalis' OR 'intestinal tract, regional enteritis' OR 'morbus crohn' OR 'regional enteritis' OR 'regional enterocolitis') AND ('vedolizumab'/exp OR 'entyvio' OR 'kynteleis' 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' OR 'vedolizumab') AND ('ustekinumab'/exp OR 'abp 654' OR 'abp654' OR 'amg 654' OR 'amg654' 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 'da 3115' OR 'da3115' OR 'dmb 3115' OR 'dmb3115' OR 'eb 1004' OR 'eb1004' OR 'fyb 202' OR 'fyb202' OR 'jamteki' 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' OR 'tt 20' OR 'tt20' OR 'ustekinumab' OR 'ustekinumab auub' OR 'ustekinumab-aaub' OR 'uzpruwo' OR 'wezenla' OR 'wezlan'a') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'clinical trial'/exp OR 'clinical drug trial' OR 'clinical trial' OR 'major clinical trial' OR 'trial, clinical' OR 'systematic review'/exp OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-

	analysis' OR 'metaanalysis' OR 'network meta-analysis'/exp OR 'cohort analysis'/exp) #2 #1 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees #2 ("Crohn's Enteritis"):ti,ab,kw OR ("Regional Enteritis"):ti,ab,kw OR ("Crohn's Disease"):ti,ab,kw OR ("Crohns Disease"):ti,ab,kw OR ("Inflammatory Bowel Disease 1"):ti,ab,kw #3 ("Enteritis, Granulomatous"):ti,ab,kw OR ("Granulomatous Enteritis"):ti,ab,kw OR ("Enteritis, Regional"):ti,ab,kw OR ("Ileocolitis"):ti,ab,kw OR ("Colitis, Granulomatous"):ti,ab,kw #4 ("Granulomatous Colitis"):ti,ab,kw OR ("Ileitis, Terminal"):ti,ab,kw OR ("Terminal Ileitis"):ti,ab,kw OR ("Ileitis, Regional"):ti,ab,kw OR ("Regional Ileitis"):ti,ab,kw #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 ("vedolizumab"):ti,ab,kw OR ("Entyvio"):ti,ab,kw OR ("MLN0002"):ti,ab,kw OR ("MLN02"):ti,ab,kw OR ("MLN-0002"):ti,ab,kw #7 MeSH descriptor: [Ustekinumab] explode all trees #8 ("Stelara"):ti,ab,kw OR ("CINTO-1275"):ti,ab,kw OR ("CINTO 1275"):ti,ab,kw #9 #7 OR #8 #10 #5 AND #6 AND #9
Lilacs	(("Crohn disease") OR ("Crohn's Enteritis") OR ("Regional Enteritis") OR ("Crohn's Disease") OR ("Crohns Disease") OR ("Inflammatory Bowel Disease 1") OR ("Enteritis, Granulomatous") OR ("Granulomatous Enteritis") OR ("Enteritis, Regional") OR (ileocolitis) OR ("Colitis, Granulomatous") OR ("Granulomatous Colitis") OR ("Ileitis, Terminal") OR ("Terminal Ileitis") OR ("Ileitis, Regional") OR ("Regional Ileitides") OR ("Regional Ileitis")) AND ((vedolizumab) OR (vedolizumabe)) AND ((("Systematic Review") OR ("Revisión Sistemática") OR ("Revisão Sistemática") OR ("Review, Systematic") OR ("Umbrella Review") OR ("Reviews Systematic as Topic") OR ("Systematic Review as Topic") OR ("Umbrella Reviews as Topic") OR (meta-analysis) OR (metaanálisis) OR (metanálise) OR ("Network Meta-Analysis ") OR ("Metaanálisis en Red") OR ("Metanálise em Rede") OR ("Meta-Analyses, Network") OR ("Meta-Analysis, Network") OR ("Network Meta Analysis") OR ("Network Meta-Analyses") OR ("Multiple Treatment Comparison Meta-Analysis") OR ("Multiple Treatment Comparison Meta Analysis") OR ("Mixed Treatment Meta-Analysis") OR ("Mixed Treatment Mixed Treatment") OR ("Mixed Treatment, Mixed Treatment") OR ("Mixed Treatment, Mixed Treatment") OR ("Mixed Treatment Meta Analysis") OR ("Mixed Treatment Meta-Analyses") OR ("Cohort Studies") OR ("Estudios de Cohortes ") OR ("Estudos de Coortes") OR ("Cohort Study") OR ("Studies, Cohort") OR ("Study, Cohort") OR ("Concurrent Studies") OR ("Studies, Concurrent") OR ("Concurrent Study") OR ("Study, Concurrent") OR ("Closed Cohort Studies") OR ("Cohort Studies, Closed") OR ("Closed Cohort Study") OR ("Cohort Study, Closed") OR ("Study, Closed Cohort") OR ("Studies, Closed Cohort") OR ("Analysis, Cohort") OR ("Cohort Analysis") OR ("Analyses, Cohort") OR ("Cohort Analyses") OR ("Historical Cohort Studies") OR ("Cohort Study, Historical") OR ("Historical Cohort Study") OR ("Study, Historical Cohort") OR ("Cohort Studies, Historical") OR ("Studies, Historical Cohort") OR ("Incidence Studies") OR ("Incidence Study") OR ("Studies, Incidence") OR ("Study, Incidence") OR ("Birth Cohort Studies") OR ("Birth Cohort Study"))

ANEXO 2 - Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Estudo	Autor/ano	Motivo da exclusão
Comparative effectiveness of risankinumab, ustekinumab, and vedolizumab in patients with fibrostenotic crohn's disease: a propensity score-matched cohort study	Wu et al. (2024)(77)	Publicação é um abstract
Efficacy and safety of advanced medical treatments for induction of remission in Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis	Sinopoulou et al. (2024)(78)	Publicação é um abstract
Network meta-analysis comparing efficacy of conventional therapy and biologics to prevent endoscopic postoperative recurrence in patients with Crohn's disease	Hupé et al. (2024)(79)	Publicação é um abstract
Patients in trials of moderate-to-severe cd who are exposed to placebo are more likely to suffer harm than those receiving active treatment: the lack of clinical equipoise in traditional study designs	Fear et al. (2024)(80)	Publicação é um abstract
Network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of advanced therapies as first line for maintenance treatment of adult patients with moderate-to-severe Crohn's disease	Schreiber et al. (2024)(81)	Publicação é um abstract
Comparison of the safety and efficacy of ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease. - A systematic review and meta-analysis of propensity score matched cohort studies	Pasta et al. (2024)(82)	Publicação é um abstract
Assessment of vedolizumab and ustekinumab in elderly (avenue) patients with crohn's disease (CD): an IG-IBD study	Viola et al. (2024)(83)	Publicação é um abstract
Network meta-analysis to evaluate the comparative efficacy of biologics for maintenance treatment of adult patients with Crohn's disease	Schreiber et al. (2024)(84)	Publicação é um abstract
Safety and Effectiveness of Vedolizumab and Ustekinumab in Elderly Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Real-Life Multicentric Cohort Study	Holvoet et al. (2024)(85)	População diferente (IBD)
Network meta-analysis comparing efficacy between biologics and conventional therapies to prevent endoscopic postoperative recurrence in patients with Crohn's disease	Hupé et al. (2024)(86)	Publicação é um abstract
Comparative effectiveness of ustekinumab vs. Vedolizumab for anti-TNF-naïve or anti-TNF-exposed Crohn's disease: a multicenter cohort study	Yang et al. (2023)(87)	População diferente

The Efficacy and Safety of Biologic Drugs in the Treatment of Moderate–Severe Crohn’s Disease: A Systematic Review	Avedillo-Salas et al. (2023)(88)	Comparador é placebo
Disease activity and treatment patterns of newly diagnosed adult patients with Crohn's disease in Japan: Interim analysis of inception cohort registry study of patients with Crohn's disease (iCREST-CD)	Shinzaki et al. (2023)(89)	Publicação é um abstract
Vedolizumab more likely to be discontinued than ustekinumab in anti-TNF-experienced patients with fistulizing Crohn's disease	Newman et al. (2023)(90)	População diferente
Comparative Effectiveness of Vedolizumab Versus Ustekinumab in Anti-TNF Experienced Patients With Crohn's Disease	Kappelman et al. (2022)(91)	Publicação é um abstract
Clinical Efficacy and Safety of Guselkumab Maintenance Therapy in Patients with Moderately to Severely Active Crohn's Disease: Week 48 Analyses from the Phase 2 GALAXI 1 Study	Danese et al. (2022)(92)	Publicação é um abstract
Comparative safety and effectiveness of ustekinumab and vedolizumab in elderly Crohn's disease patients	Gebeyehu et al. (2022)(93)	Publicação é um abstract
Comparative effectiveness of vedolizumab and ustekinumab in Crohn's Disease patients who failed anti-TNF treatment: Interrogating 1019 patients from the UK IBD BioResource	Desoki et al. (2022)(94)	Publicação é um abstract
Comparative study of the effectiveness of vedolizumab versus ustekinumab after anti-TNF failure (VERSUS-CD)	García, M.J et al. (2022)(95)	Publicação é um abstract
The effectiveness of ustekinumab and vedolizumab as third-line therapy in patients with refractory Crohn's disease	Macaluso et al. (2022)(96)	Publicação é um abstract
Effectiveness of third-class biologic treatment in crohn's disease: A multi-center retrospective cohort study	Albshesh et al. (2021)(97)	População diferente
Real-world effectiveness and safety of ustekinumab and vedolizumab in elderly patients with Crohn's disease	Garg et al. (2022)(98)	ustekinumabe é a intervenção de interesse
Comparison of short and long-term efficacy between ustekinumab and vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-TNF therapy	Manlay et al. (2021)(99)	Publicação é um abstract
Systematic Review and Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy and Safety of Biosimilars, Biologics and JAK1 Inhibitors for Active Crohn Disease	Wu et al. (2021)(100)	População diferente
Which second-line biologic after anti-tnf failure during crohn's disease: Ustekinumab or vedolizumab, a multicentre retrospective study	Rayer et al. (2020)(101)	Publicação é um abstract

Patients with Crohn's disease treated with ustekinumab versus vedolizumab in real-world settings	Chiorean et al. (2020)(102)	Publicação é um abstract
Multi-centre comparative effectiveness of vedolizumab and ustekinumab as induction therapy in anti-TNF refractory crohn's disease	Townsend et al. (2019)(103)	Publicação é um abstract
Vedolizumab vs. ustekinumab for Crohn's disease: Comparative effectiveness in a real-life observational cohort study (ICC case series)	Biemans et al. (2018)(104)	Publicação é um abstract
Biologic drugs for induction and maintenance of remission in Crohn's disease: A network meta-analysis	Hindryckx et al. (2017)(105)	Trata-se do protocolo da revisão sistemática
First-Line and Second-Line Biologics in the Management of Moderate-Severe Crohn's Disease: A Grade-Based Approach	Singh et al. (2017)(106)	Publicação é um abstract
Indirect comparison of two novel biologics for the treatment of Crohn's disease: Network-meta analysis of ustekinumab vs vedolizumab	Hather et al. (2017)(107)	Publicação é um abstract
Comparative Speed of Early Symptomatic Remission With Advanced Therapies for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Ahuja et al. (2023) (108)	Nem todos os pacientes usaram TNF prévio
Comparative Study of the Effectiveness of Vedolizumab Versus Ustekinumab After Anti-TNF Failure in Crohn's Disease (Versus-CD): Data from the ENEIDA Registry	García et al. (2024)(109)	População diferente
Matching-Adjusted Indirect Comparisons of Filgotinib vs Vedolizumab, Tofacitinib, and Ustekinumab for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis	Lu et al. (2024)(110)	População diferente
Systematic review with meta-analysis: the effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor	Parrot et al. (2022)(111)	População diferente
Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis	Singh et al. (2014)(112)	População avaliada é de pacientes naïve de biológicos
Real-world clinical outcomes and healthcare costs in patients with Crohn'sdisease treated with vedolizumab versus ustekinumab in the United States	Chiorean et al. (2024)(113)	População heterogênea; não há informações sobre uso prévio de anti-TNF
Efficacy of ustekinumab, vedolizumab, or a second anti-TNF agent after the failure of a first anti-TNF agent in patients with Crohn's disease: a multicentre retrospective study	Rayer et al. (2022)(114)	População diferente
Comparative real-world effectiveness of vedolizumab and ustekinumab for patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre cohort study	Meyer et al. (2022)(115)	População é de Colite Ulcerativa

The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor	Alric et al. (2020)(116)	População diferente
Comparison of the Effectiveness of Vedolizumab and Ustekinumab in Crohn's Disease Patients Who Failed Anti-tumor Necrosis Factor- α Treatment in Japan: An Observational Study Utilizing Claims Database	Shimazaki et al. (2024)(117)	População diferente
Integrating efficacy and safety of vedolizumab compared with other advanced therapies to assess net clinical benefit of ulcerative colitis treatments: a network meta-analysis	Jairath et al. (2021)(118)	População com colite ulcerativa
Comparative Safety and Effectiveness of Biologic Therapy for Crohn's Disease: A CA-IBD Cohort Study	Singh et al. (2023)(119)	anti-TNFs foram comparados a vedolizumabe ou ustequinumabe
Effectiveness of sequential use of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis in real world Canadian academic clinical practice: A cohort study	Qiang et al. (2016)(120)	População possui psoriase
Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis	Moćko et al. (2016)(121)	População diferente
Comparative effectiveness of second-line biological therapies for ulcerative colitis and Crohn's disease in patients with prior failure of anti-tumour necrosis factor treatment	Hyun et al. (2022) (44)	População diferente
Real-world safety and efficacy of ustekinumab and vedolizumab in pediatric patients with inflammatory bowel disease	Hsu et al. (2024)(122)	Publicação é um abstract
Comparative effectiveness of ustekinumab versus vedolizumab in treating Crohn's disease after failure of anti-TNF agents: real-world evidence	Alamer et al. (2024)(123)	Publicação é um abstract
Real-World Evidence Comparing Vedolizumab and Ustekinumab in Antitumor Necrosis Factor-Experienced Patients With Crohn's Disease	Kappelman et al. (2023)(124)	População diferente
Comparative effectiveness of vedolizumab and ustekinumab in anti-tnf refractory Crohn's disease: Multi-centre retrospective cohort study	Townsend et al. (2020)(125)	Publicação é um abstract
Comparative Efficacy of Pharmacological Agents for Moderate-Severe Crohn's Disease in Patients with Prior Exposure to Anti-TNF Agents: A Network Meta- Analysis	Singh et al. (2017)(126)	Publicação é um abstract

ANEXO 3 – Crohn's disease Activity Index (CDAI)

Variável	Dias							Total em 7 dias	Fator multiplicador	Subtotal
	1	2	3	4	5	6	7			
1. Número de evacuações líquidas ou pastosas									X2	
2. Dor abdominal (0- sem dor; 1- dor leve; 2- dor moderada; 3- dor acentuada)									X5	
3. Sensação de bem-estar geral (0- bom; 1- um pouco abaixo da média; 2- ruim; 3- muito ruim; 4- péssimo)									X7	
4. Manifestações extra-intestinais atuais								Marcar todas que se aplicam		
a) Artite/artralgia										
b) Irite/uveíte										
c) Eritema nodoso, pioderma gangrenoso ou estomatite aftoide										
d) Fístula anal, fístula, ou abcesso										
e) Outra fístula										
f) Febre acima de 37,5°C durante os últimos 7 dias										
Número de manifestações presentes =										
X20										
5. Tratamento para diarreia nos últimos 7 dias (não=0; sim=1)										
X30										
6. Massa abdominal (nenhuma=0; questionável=1; definida=2)										
X10										
7. Hematócrito Se homem, 47-valor= Se mulher, 42-valor= Se negativo, =0										
X6										
8. Percentual acima ou abaixo do peso corporal habitual (1- [peso atual/peso habitual] x100										
X1										
CDAI (soma)										

Fonte: adaptado de Khanna et al. (2014) (127)

ANEXO 4 – Índice de Harvey-Bradshaw (IHB)

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0= muito bem 1= levemente comprometido 2= ruim 3= muito ruim 4= péssimo
2	Dor abdominal	0= nenhuma 1= leve 2= moderada 3= intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0= ausente 1= duvidosa 2= definida 3= definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: Artralgia Uveíte Eritema nodoso Úlceras aftosas Pioderma gangrenoso Fissura anal Nova fistula Abcesso
Total		Soma dos valores das variáveis 1 a 5

Fonte: adaptado do PCDT da Doença de Crohn (24)