

Vedolizumabe para tratamento de  
pacientes com retocolite ulcerativa  
moderada a grave

Junho/2019



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Vedolizumabe para tratamento de  
pacientes com retocolite ulcerativa  
moderada a grave

2019 Ministério da Saúde.

*Elaboração, distribuição e informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

## **LISTA DE FIGURAS**

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do RELATÓRIO (PICO) .....	13
Tabela 2. Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre vedolizumabe e placebo nos desfechos de indução de resposta, indução de remissão, indução de cicatrização da mucosa, manutenção da resposta, manutenção da remissão e manutenção da cicatrização da mucosa. Elaboração própria. .	23
Tabela 3. sumário de resultados da comparação entre vedolizumabe e placebo nos desfechos de indução de resposta, indução de remissão, indução de cicatrização da mucosa, manutenção da resposta, manutenção da remissão e manutenção da cicatrização da mucosa. Elaboração própria.....	24
Tabela 4. Avaliação da qualidade e sumário de resultados da comparação entre vedolizumabe e placebo nos desfechos de qualidade de vida. Elaboração própria .....	25
Tabela 5. Projeção da população elegível .....	29
Tabela 6. Cenário referência e projetado (sem e com a incorporação de vedolizumabe, respectivamente). Reprodução da tabela do demandante.....	29

## **LISTA DE QUADROS**

Quadro 1. Apresentação de preços disponíveis para a tecnologia .....	12
Quadro 2. Avaliação dos estudos selecionados pelo demandante .....	16
Quadro 3. Características do do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante .....	26
Quadro 4. Medicamentos potenciais para o tratamento da retocolite ulcerativa .....	31
Quadro 5. Características dos estudos incluídos.....	38

## **LISTA DE TABELAS**

Tabela 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....	13
Tabela 2. Avaliação da qualidade da evidência da comparação entre vedolizumabe e placebo nos desfechos de indução de resposta, indução de remissão, indução de cicatrização da mucosa, manutenção da resposta, manutenção da remissão e manutenção da cicatrização da mucosa. Elaboração própria. .	23
Tabela 3. sumário de resultados da comparação entre vedolizumabe e placebo nos desfechos de indução de resposta, indução de remissão, indução de cicatrização da mucosa, manutenção da resposta, manutenção da remissão e manutenção da cicatrização da mucosa. Elaboração própria.....	24
Tabela 4. Avaliação da qualidade e sumário de resultados da comparação entre vedolizumabe e placebo nos desfechos de qualidade de vida. Elaboração própria .....	25
Tabela 5. Projeção da população elegível .....	29
Tabela 6. Cenário referência e projetado (sem e com a incorporação de vedolizumabe, respectivamente). Reprodução da tabela do demandante.....	29

## SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS .....	1
LISTA DE QUADROS.....	1
LISTA DE TABELAS .....	1
1. CONTEXTO .....	3
2. APRESENTAÇÃO .....	5
3. RESUMO EXECUTIVO .....	5
4. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	7
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	7
4.1 Tratamento recomendado .....	9
5. A TECNOLOGIA .....	10
5.1 Descrição.....	10
5.2 Ficha técnica.....	11
5.3 Preço proposto para incorporação .....	12
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA .....	13
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante.....	13
6.2 Avaliação crítica da demanda.....	15
6.3 Evidência Clínica .....	17
6.4 Avaliação Econômica .....	26
6.5 Análise de Impacto Orçamentário .....	28
6.6 Avaliação por outras agências de ATS .....	30
7. MONITAMNETO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	31
8. CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	33
9. REFERÊNCIAS.....	35
10. ANEXOS.....	38
ANEXO 1: Características dos estudos.....	38
ANEXO 2: Estratégias de busca para cada base de dados utilizadas pelo demandante. ....	40

## 1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em

consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da Conitec, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## 2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em maio de 2019, pela Takeda Pharma Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do vedolizumabe, para tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa, de moderada a grave na fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

## 3. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** vedolizumabe (Entyvio®)

**Indicação:** Tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa moderada que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa.

**Demandante:** Takeda Pharma Ltda.

**Contexto:** A retocolite ulcerativa (RCU) é um tipo de doença inflamatória intestinal (DII) crônica caracterizada por inflamação difusa da mucosa cólica e pela evolução recidivante e remitente. Os sinais e sintomas da RCU dependem da localização, significância e gravidade da doença. A incidência de colite ulcerativa é semelhante entre homens e mulheres. A idade do início da doença é entre 30 anos e 40 anos. No Brasil, estudo epidemiológico encontrou uma incidência média anual de 7,16 novos casos/100.000 habitantes/ano e uma prevalência de 28,3/100.000. O tratamento da RCU depende da gravidade e localização da doença. Os princípios gerais para tratar a colite ulcerativa ativa são considerar a atividade, distribuição (proctite, lado esquerdo, colite extensa) e padrão de doença (frequência de recaída, curso da doença, resposta a medicamentos anteriores, perfil de efeitos colaterais de medicação, manifestação intestinal).

**Pergunta:** O vedolizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional?

**Evidências científicas:** A eficácia e segurança do vedolizumabe em pacientes com RCU é proveniente de ensaio clínico randomizado de comparação com placebo, GEMINI 1. Vedolizumabe apresenta superioridade comparado ao placebo no desfecho de indução de resposta clínica em 6 semanas (OR 3,17 IC 95% 1,71 a 5,86), na indução da remissão clínica (OR 4,44 IC 95% 1,64 a 11,99), e na indução da cicatrização da mucosa (OR 3,06 IC 95% 1,65 a 5,69). A manutenção da resposta clínica (OR 5,19 IC 95% 2,59 a 10,42), da remissão (OR 3,61 IC 95%

1,47 a 7,48) e da cicatrização da mucosa (OR 4,68 IC 95% 2,33 a 9,42) também foi maior em pacientes que receberam vedolizumabe a cada 8 semanas, por 52 semanas, comparado a placebo. Quanto ao perfil de segurança do vedolizumabe, não foram identificadas diferenças significativas na incidência de eventos adversos entre vedolizumabe e placebo (OR 0,98 IC95% 0,67-1,43) e as taxas de eventos adversos graves foram significativamente menores para vedolizumabe comparado ao placebo (OR 0,41; IC95%: 0,23-0,73). A evidência foi considerada de qualidade moderada.

**Avaliação econômica:** O demandante realizou uma análise de custo por respondedor comparando o vedolizumabe com placebo. O custo do biológico de R\$ 3.218,00 por frasco-ampola, seria sustentado com a incorporação do mesmo para Doença de Chron (DC), no entanto, os membros da CONITEC em 08/05/2019 deliberaram por recomendar a não incorporação no SUS para DC moderada a grave. Considerando o preço do vedolizumabe praticado em compras públicas recentemente (R\$10.961,46), o custo por respondedor para resposta clínica seria de R\$ 219.115,52 para vedolizumabe e R\$ 110.732,62 para placebo. Para o desfecho remissão clínica, o custo por resposta seria de R\$ 295.523,80 e placebo R\$ 166.098,93.

**Avaliação de impacto orçamentário:** O demandante apresentou uma taxa de difusão de mercado de 6% a 27%, considerando que não há outro tratamento no SUS após falha da terapia padrão. Esta variação pode estar subestimada. Como o preço proposto pela empresa era condicionante à inclusão do vedolizumabe no SUS para tratamento da DC, e considerando o preço praticado em compras públicas recentemente, e que toda a população elegível seria beneficiada com o biológico, estima-se que haveria um incremento de R\$ 90,8 milhões no primeiro ano e R\$ 460 milhões acumulado em cinco anos.

**Experiência internacional:** As agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Inglaterra, Canadá e Austrália e Escócia recomendaram o vedolizumabe para o tratamento da RCU moderada a grave em pacientes adultos mediante redução de preço.

**Monitoramento do horizonte tecnológico:** Foram identificadas doze tecnologias com registro potencial para a mesma indicação, incluindo mecanismos de ação diferentes e formulação oral.

**Considerações:** a evidência disponível sobre eficácia do vedolizumabe para o tratamento de RCU é baseada em um ensaio clínico randomizado comparado com placebo (qualidade de evidência moderada). Para os desfechos de indução e manutenção da resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa, o vedolizumabe foi superior ao placebo. O custo do frasco-ampola de R\$ 3.218,00 só seria sustentado com a incorporação do biológico para Doença de Chron, no entanto, não houve a incorporação, inviabilizando uma análise de custo por resposta do medicamento.



## 4. CONDIÇÃO CLÍNICA

### 4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são doenças crônicas que se caracterizam pelo conjunto de modificações clínicas responsáveis pelo processo inflamatório constante e idiopático das alças intestinais, representadas principalmente pela doença de Crohn (DC) e pela colite ulcerativa ou retocolite ulcerativa (RCU)<sup>1</sup>. Apesar de algumas características compartilhadas, essas formas podem ser diferenciadas pela predisposição genética, fatores de risco, características clínicas, endoscópicas e histológicas. A inflamação na RCU é caracteristicamente restrita à superfície da mucosa, enquanto na DC, a inflamação é frequentemente transmural<sup>2</sup>. Dependendo da extensão anatômica do envolvimento, os pacientes podem ser classificados como tendo proctite (inflamação no reto), colite do lado esquerdo (envolvendo o cólon sigmoide com ou sem envolvimento do cólon descendente) ou pancolite (colite extensa). Os sinais e sintomas da RCU dependem da localização, significância e gravidade da doença. Devido à natureza das lesões ulceradas, as características da doença incluem diarreia sanguinolenta com urgência retal concomitante e / ou sangramento retal. Isso geralmente é associado à passagem de pus ou muco, dor abdominal e perda de peso<sup>3</sup>. O diagnóstico de RCU depende de um histórico médico completo em combinação com achados endoscópicos e exames histológicos<sup>4</sup>.

A RCU pode ser dividida em duas etapas: (1) a fase ativa caracterizada pela presença de sintomas e lesões endoscopicamente ativas da mucosa; (2) o estágio de remissão caracterizado pela resolução dos sintomas e pelo desaparecimento dos achados mucosais endoscopicamente ativos<sup>5</sup>. O curso clínico é tipicamente gradual, frequentemente seguido por períodos de remissão espontânea e recaídas subsequentes. No diagnóstico, a maioria dos pacientes apresenta sintomas leves a moderados, e menos de 10% têm doença grave<sup>2</sup>.

A etiologia das DDI não é clara, mas parece ocorrer em pessoas geneticamente suscetíveis em resposta a fatores ambientais. A RCU é provavelmente uma doença autoimune iniciada por uma resposta inflamatória às bactérias do cólon. De 10% a 20% dos pacientes com a doença tem pelo menos um membro da família com doença inflamatória intestinal<sup>6</sup>.

A gravidade da doença é tipicamente classificada pelo índice de atividade de Montreal e é baseada no número de fezes diárias e na presença (ou ausência) de sinais sistêmicos de inflamação, como febre e taquicardia. O índice avalia a gravidade em quatro categorias: 1- remissão clínica (assintomática); 2- RCU leve, caracterizada por evacuação de  $\leq 4$  vezes por dia



(com ou sem sangue), ausência de qualquer doença sistêmica e níveis normais de marcadores inflamatórios (velocidade de hemossedimentação - VHS); 3- RCU moderada com evacuação de >4 vezes por dia, mas com sinais mínimos de toxicidade sistêmica e 4- RCU grave quando ocorre evacuação de  $\geq 6$  vezes de fezes sanguinolentas por dia, frequência de pulso de pelo menos 90 bpm, temperatura de pelo menos 37.5 °C, nível de hemoglobina de <105 g/L (10.5 g/dL) e VHS de pelo menos 30 mm/hora <sup>7</sup>.

A atividade da doença na RCU tem sido extensivamente avaliada usando várias ferramentas que incorporam características clínicas e endoscópicas. Esses sistemas de pontuação foram desenvolvidos na tentativa de avaliar sistematicamente as respostas aos tratamentos em estudo em pacientes com RCU <sup>8</sup>. O sistema de pontuação mais comumente utilizado para a atividade da doença em ensaios clínicos é o Escore de Mayo <sup>4</sup>. O escore de Mayo foi desenvolvido para padronizar a gravidade dos sintomas de um paciente com RCU, o que é particularmente útil para avaliar a resposta ao tratamento ao longo do tempo. O escore é composto de 4 partes: incluindo frequência das fezes, sangramento retal, achados de proctossigmoidoscopia flexível ou colonoscopia, e avaliação global do médico, com um escore total variando de 0 a 12. A classificação da atividade da doença pode ser dividida em doença em remissão (0 a 2 pontos com todas as categorias individuais  $\leq 1$ ), atividade discreta (3 a 5 pontos), moderada (6 a 10 pontos) ou grave (11 e 12 pontos).

A incidência de colite ulcerativa é semelhante entre homens e mulheres. A idade do início da doença é entre 30 anos e 40 anos e pacientes pediátricos responde por 7% a 20% de todos os casos de DII, com base em resultados de estudos populacionais <sup>9</sup>. A América do Norte e o norte da Europa têm as maiores taxas de incidência e prevalência de RCU, com incidência variando de nove a 20 casos por 100.000 pessoas-ano, e taxas de prevalência de 156 a 291 casos por 100.000 pessoas (7,8). Na América Latina, a prevalência de RCU também parece ser variável. Um estudo realizado em Porto Rico sugeriu que a prevalência de RCU é de 12,53 casos por 100.000 habitantes <sup>12</sup>.

No Brasil, poucos são os estudos referentes aos aspectos epidemiológicos da RCU. Estudo epidemiológico realizado no estado de São Paulo encontrou uma incidência média anual de 7,16 novos casos/100.000 habitantes/ano (média) para RCU e uma prevalência de 28,3/100.000 <sup>13</sup>. Em outro estudo realizado também em SP, dados do período de 2001-2005 mostraram uma taxa da incidência para a RCU de 4,48 casos/100.000 habitantes, e uma prevalência de 14,81 casos/100.000 habitantes <sup>14</sup>. A prevalência da RCU no Espírito Santo foi estimada em 24,1 por 100.000 <sup>15</sup>.



#### 4.1 Tratamento recomendado

O tratamento da RCU depende da gravidade e localização da doença. Os princípios gerais para tratar a colite ulcerativa ativa são considerar a atividade, distribuição (proctite, lado esquerdo, colite extensa) e padrão de doença (frequência de recaída, curso da doença, resposta a medicamentos anteriores, perfil de efeitos colaterais de medicação, manifestação intestinal), antes que as decisões de tratamento sejam tomadas em conjunto com o paciente. O manejo da RCU moderada a grave envolve o tratamento com aminossalicilatos orais ou tópicos (sulfasalazina, mesalazina, balsalazida ou olsalazina) ou com corticosteroides se os aminossalicilatos forem contraindicados, ou não tolerados. Os corticosteroides orais ou fármacos que afetam a resposta imune também podem ser adicionados se a doença não responder aos aminossalicilatos. A colectomia é uma opção de tratamento se os sintomas não forem controlados ou se o paciente tiver uma qualidade de vida ruim com a terapia convencional<sup>16,17</sup>.

O tratamento atualmente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para pacientes com RCU é descrito no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde (MS), publicado pela Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002 que orienta também o monitoramento em relação à efetividade do tratamento. Para tratamento da Proctite e Proctossigmoidite Leve a Moderada o PCDT recomenda que os pacientes devem ser tratados com um supositório ou enema de mesalazina. Para tratamento da Colite Esquerda e da Pancolite Leve a Moderada recomenda-se sulfasalazina, mesalazina, prednisona, azatioprina 2 ou 6-mercaptopurina dependendo da resposta e tolerância do paciente<sup>18</sup>.

Os pacientes com doença leve a moderada que não responderem às medidas preconizadas descritas acima ou que tenha a forma grave da doença, o PCDT recomenda que os pacientes devem ser tratados em ambiente hospitalar com hidrocortisona e se não houver melhora, esses pacientes devem ser tratados com ciclosporina intravenosa em centros especializados<sup>18</sup>.

A indicação de agentes anti-TNF- $\alpha$  (infliximabe, adalimumabe e golimumabe) ou vedolizumabe, um anticorpo monoclonal humano para  $\alpha 4\beta 7$  integrina, para tratar RCU ativa moderada a grave naqueles que são intolerantes, tem contraindicações ou não responderam adequadamente a à terapia convencional, vem sendo recomendada em diretrizes internacionais (5,18). O *American College of Gastroenterology* (ACG) recomenda terapia anti-TNF (adalimumabe, golimumabe ou infliximabe) em pacientes com RCU ativa moderada a grave, para indução de remissão e manutenção da remissão. O vedolizumabe é recomendado também



para indução de remissão e manutenção em pacientes sem exposição prévia à biológicos e em pacientes com RCU ativa moderada a grave que falharam previamente com terapia anti-TNF<sup>19</sup>.

O Consenso Europeu Baseado em Evidências (*European Evidence-based Consensus*) sobre diagnóstico e tratamento da colite ulcerativa recomenda anti-TNF ou vedolizumabe como terapia biológica de primeira linha para tratamento da RCU moderada a grave, e, em caso de falha, um anti-TNF diferente ou vedolizumabe deve ser considerado. A colectomia é recomendada se outras terapias não alcançarem um benefício clínico claro<sup>20</sup>.

## 5. A TECNOLOGIA

### 5.1 Descrição

Vedolizumabe é um anticorpo monoclonal anti-integrina alfa<sub>4</sub>-beta<sub>7</sub>, que é preferencialmente expressa em linfócitos T adjuvantes alojados no intestino. Ao ligar-se à  $\alpha_4\beta_7$  em determinados linfócitos, vedolizumabe inibe a adesão destas células à molécula-1 de adesão da célula de adressina mucosal (MAdCAM-1), mas não da molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1). A MAdCAM-1 é principalmente expressa nas células endoteliais do intestino e desempenha um papel crítico no alojamento de linfócitos T em tecidos do trato gastrointestinal. Portanto, este fármaco vai inibir a adesão e migração dos leucócitos para o trato gastrointestinal<sup>21</sup>. O biológico foi aprovado pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento de doentes adultos com RCU ou DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF- $\alpha$ . O vedolizumabe foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de pacientes adultos com RCU ou DC moderada a grave, quando uma ou mais terapias padrão (corticosteroides, imunomoduladores ou medicamentos bloqueadores de TNF) não resultaram em resposta adequada<sup>22</sup>.



## 5.2 Ficha técnica

**Tipo:** medicamento

**Princípio Ativo e nome comercial:** vedolizumabe (Entyvio®)

**Apresentação:** pó liofilizado para solução injetável em frasco de uso único contendo 300 mg de vedolizumabe.

**Fabricante:** Takeda Pharma LTDA.

**Indicação aprovada na Anvisa:** é indicado para tratamento da colite ulcerativa 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 (TNF- $\alpha$ ). Também é indicado para tratamento da Doença de Crohn 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 (TNF- $\alpha$ ).

**Indicação proposta pelo demandante:** tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa, de moderada a grave na fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional.

**Posologia e Forma de Administração:** a dose recomendada é 300 mg, administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas.

**Patente:** Vedolizumabe PI 9711079-5: Imunoglobulina Humanizada ou Fragmento de Ligação ao Antígeno da Mesma, Ácido Nucleico Isolado, Vetor de Expressão, Imunoglobulina Humanizada de Cadeia Pesada ou Fragmento de Ligação ao Antígeno da Mesma, Método para Preparar uma Imunoglobulina Humanizada de Cadeia Leve, Composição Farmacêutica e Uso de uma Imunoglobulina Humanizada ou Fragmento de Ligação ao Antígeno da Mesma. (Aprovada em 20/06/2017 com validade estimada para 20/06/2027).

**Contraindicações:** uso por pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, presença de infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

**Precauções:** Não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas graves, como tuberculose, sepse, citomegalovírus, listeriose e infecções oportunistas, até que as infecções sejam controladas. Mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento e até 18 semanas após a última dose. Uso durante a gravidez e lactação deve considerar potenciais benefícios diante de riscos incertos para o feto ou lactentes.



**Eventos adversos:** nasofaringites, cefaleia, artralgia, 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.

### 5.3 Preço proposto para incorporação

#### QUADRO 1. APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Fábrica com ICMS 18%**	Preço praticado em compras públicas***
Pó liofilizado para solução injetável em frasco de uso único contendo 300 mg de vedolizumabe	R\$ 3.218,00*	R\$ 14.525,26	R\$ 10.961,46

\*Preço apresentado pelo demandante considerando desoneração de ICMS e PIS/Cofins. Preço real **R\$ 4.754,11**.

\*\*LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 21/05/2019. [acessar em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.

\*\*\* menor preço praticado no período de 2018 a 2019 conforme SIASG via Banco de Preços em Saúde (BPS), acesso em 03/06/2019 [acessar em: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf> ]



## 6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Takeda Pharma Ltda. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do vedolizumabe (Entyvio®), para tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa, de moderada a grave na fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

### 6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

**TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	vedolizumabe
<b>Comparação</b>	Sem restrição de comparador.
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental, custo-consequência, custo-benefício e análise de impacto orçamentário.
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados de fase III, estudos observacionais e avaliações econômicas.

**Pergunta:** O uso do vedolizumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o demandante conduziu revisão de literatura até setembro de 2017 nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Descritores, palavras-chave e termos *MeSH* foram utilizados na construção de estratégias de buscas para cada base de dados especificamente e estão reproduzidas no Anexo II.



Buscas complementares foram conduzidas pelo demandante em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

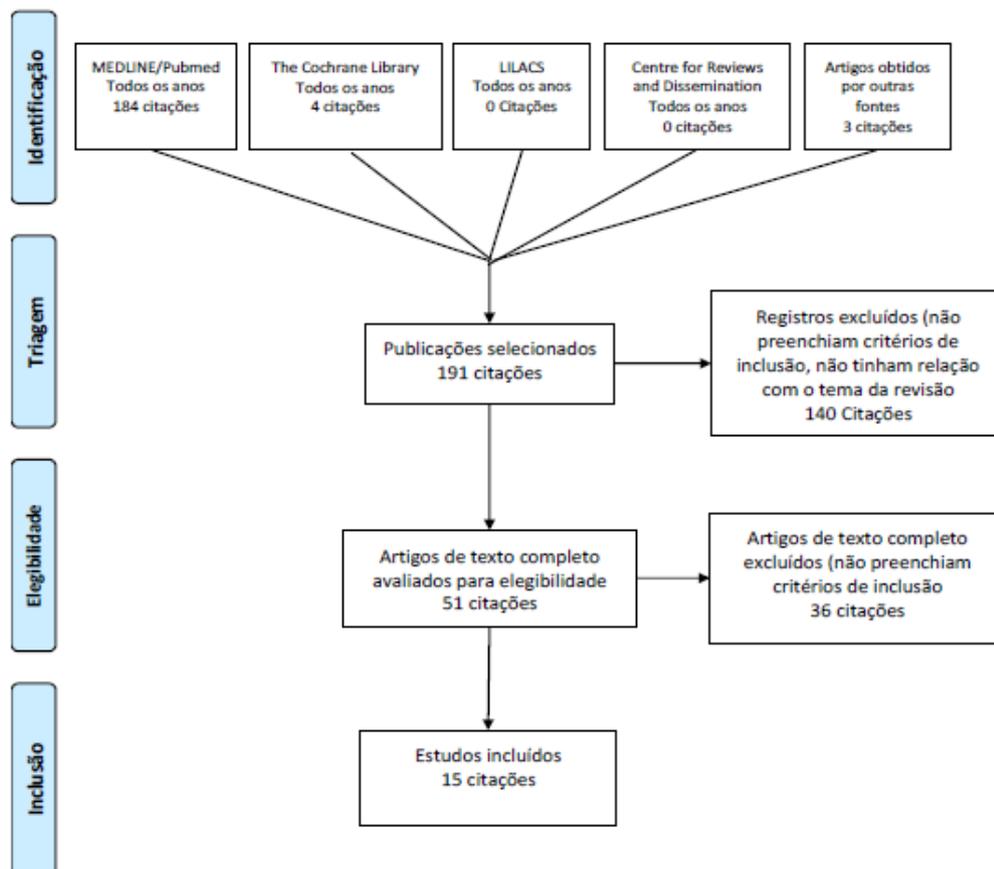
A seleção do demandante foi conduzida por dois revisores, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso. A avaliação crítica dos estudos incluídos foi conduzida pelo demandante por formulários disponíveis na Diretriz Metodológica de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, específicos por desenho de estudo.

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por estratégia de busca nas bases de dados eleitas, o demandante incluiu 15 estudos na revisão <sup>23-37</sup> (Quadro 2), que atenderam os seguintes critérios de elegibilidade:

- ✓ Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados de fase III, estudos observacionais e avaliações econômicas;
- ✓ Envolvendo pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional, e que utilizassem vedolizumabe.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

O fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante está reproduzido na Figura 1.



**FIGURA 1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS CONDUZIDA PELO DEMANDANTE. REPRODUZIDO DE TAKEDA BRASIL (2019)**

O demandante optou por uma estratégia sem restrição de comparadores para realizar uma busca mais abrangente e tendo em vista que o Protocolo Clínico e Diretrizes Técnicas de Retocolite Ulcerativa foi escrito em 2002 e ainda não cita tratamentos biológicos.

## 6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica e não considerou adequada a inclusão de estudos sem grupo controle. Dentre as referências selecionadas pelo demandante, foram considerados o estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico - GEMINI 1 (não foram incluídos centros na América Latina)<sup>23</sup> e o estudo que avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde a partir dos dados do GEMINI 1<sup>24</sup>. Os estudos publicados como resultados do GEMINI LTS, um estudo de extensão aberto, em



andamento, em pacientes com RCU e DC projetado para investigar a segurança a longo prazo do vedolizumabe em pacientes com DII, foram excluídos, pois todos os pacientes receberam vedolizumabe 300 mg a cada 4 semanas, e, de acordo com preconizado em bula, um aumento na frequência do tratamento, de oito para a cada quatro semanas, é recomendado para pacientes que apresentaram redução da resposta, não sendo, portanto a população alvo deste relatório. A saber, os resultados mostraram que entre os pacientes com RCU que tiveram resposta ao vedolizumabe na semana 6 no estudo GEMINI 1, 88% (n = 120/136) e 96% (n = 70/73) estavam em remissão clínica após 104 e 152 semanas. Um aumento na frequência de dosagem em pacientes que se retiraram precocemente do estudo GEMINI 1, tratados a cada oito semanas para a cada quatro semanas no estudo GEMINI LTS, resultou em taxas de remissão de 28%, após 52 semanas<sup>31</sup>. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados, encontram-se no quadro 2 abaixo.

#### QUADRO 2. AVALIAÇÃO dos ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE

ESTUDOS SELECIONADOS PELO DEMANDANTE	AVALIAÇÃO DA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC	
	INCLUÍDOS	EXCLUÍDOS - MOTIVOS
1. Feagan et al. 2013 (GEMINI 1)	X	
2. Feagan et al. 2017		Análise de subgrupo do (GEMINI 1). Avaliou os efeitos de vedolizumabe em pacientes com retocolite ulcerativa, baseado em sua exposição prévia a anti TNF- $\alpha$ , o que não está de acordo com a PICO do demandante
3. Feagan et al. 2017 <sup>(1)</sup>	X	
4. Loftus et al. 2016		Estudo de extensão, aberto, retrospectivo, sem grupo controle, e posologia diferente do recomendado habitualmente (todos os pacientes fizeram uso de vedolizumab 300 mg por a cada 4 semanas)
5. Noman et al. 2017		Estudo de extensão, aberto, braço único sem grupo controle, e posologia diferente do recomendado habitualmente (todos os pacientes fizeram uso de vedolizumab 300 mg por a cada 4 semanas)
6. Narula et al. 2018		Revisão retrospectiva sem grupo controle
7. Shelton et al. 2015		Estudo observacional retrospectivo sem grupo controle
8. Amiot et al. 2017		Extensão do estudo observacional prospectivo sem grupo controle
9. Baumgart et al. 2016		Estudo de coorte consecutiva sem grupo controle
10. Vivio et al. 2016		Estudo observacional sem grupo controle
11. Stallmach et al. 2016		Estudo observacional prospectivo de mundo real sem grupo controle
12. Macaluso et al. 2018		Estudo observacional prospectivo de mundo real sem grupo controle
13. Hoffmann et al. 2018		Estudo de mundo real retrospectivo sem grupo controle
14. Cummings et al. 2019		Estudo retrospectivo sem grupo controle
15. Amiot et al. 2016		Estudo observacional prospectivo sem grupo controle

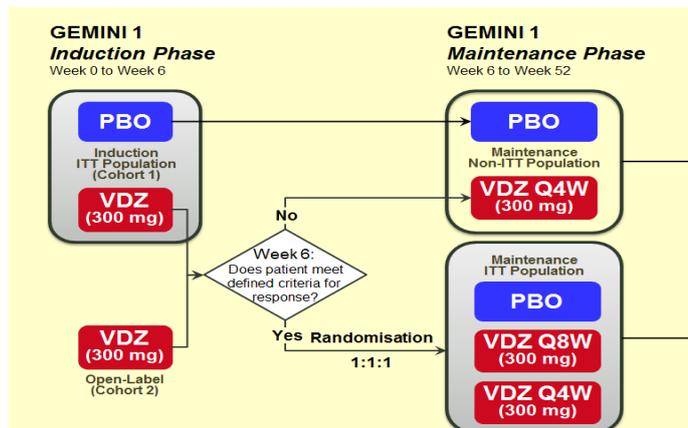


Além dos estudos apresentados pelo demandante, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no PICO do demandante.

Foram reproduzidas as estratégias de busca elaboradas pelo demandante, nas mesmas bases de dados, em janeiro de 2019. A seleção dos estudos foi conduzida por um revisor, utilizando o *software* Rayyan®. Foram identificadas 195 referências, que tiveram título e resumo triados de acordo com a concordância aos critérios apresentados na pergunta PICO. Dessas referências, seis passaram para a fase de leitura do texto completo. Ao final, foram incluídos os seguintes estudos, além dos selecionados pelo demandante: Motoya et al. 2019<sup>38</sup> e as revisões sistemáticas mais recentes de Bonovas et al. 2017<sup>40</sup> e Pachos et al. 2018<sup>41</sup> foram incluídas, pois avaliaram por metanálise a eficácia e mudanças na qualidade de vida a relação do vedolizumabe com placebo, a partir dos dados do ensaio clínico GEMINI I já incluído na análise.

### **6.3 Evidência Clínica**

Ao final, foram incluídos cinco estudos e as características dos mesmos estão detalhadas no ANEXO 1. O ensaio clínico randomizado (ECR) GEMINI 1, agrega dois estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, sendo o primeiro ensaio designado a avaliar a indução da resposta em 374 pacientes que receberam vedolizumabe (na dose de 300 mg) ou placebo por via intravenosa nas semanas 0 e 2, e em 521 pacientes (coorte 2) que receberam vedolizumabe apenas vedolizumabe, não havendo grupo comparador nesta coorte. O segundo ensaio avaliou a manutenção da resposta nos pacientes em cada coorte que tiveram uma resposta ao vedolizumabe na semana 6 onde foram aleatoriamente designados para continuar recebendo o vedolizumabe a cada 8 ou 4 semanas, ou para mudaram para placebo por até 52 semanas, conforme representado na figura 2. Resposta clínica foi definida como redução na pontuação da Clínica Mayo (variação de 0 a 12, com pontuações mais altas indicando doença mais ativa) de pelo menos 3 pontos e uma diminuição de pelo menos 30% da linha de base. Para fins de análise foi considerada apenas a população sem exposição prévia à anti-TNF, conforme descrito no PICO deste relatório.



**FIGURA 2. DISPOSIÇÃO DE PACIENTES DO ESTUDO GEMINI 1**

Notas: Durante o GEMINI 1, os pacientes da Coorte 1 foram randomizados para receber placebo ou doses de indução com vedolizumabe (300 mg) nas semanas 0 e 2; a coorte 2, é um estudo aberto onde os pacientes foram recrutados para aumentar o tamanho da amostra de respondedores com intuito de aumentar o poder do estudo na avaliação dos desfechos de eficácia de manutenção. Fonte: adaptado de Loftus E, Colombel J, Feagan B, Vermeire S, Sandborn W, Sands B, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2016;11(4):400–11.

PBO: placebo; VDZ: vedolizumabe; Q4W: a cada quarto semanas; Q8W: a cada oito semanas.

Posteriormente à realização do GEMINI 1, Feagan e colaboradores usando dados da fase de manutenção do estudo GEMINI 1, avaliaram as diferenças médias entre os grupos vedolizumabe e placebo nas mudanças do início até a semana 52 na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) por meio de Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire - IBDQ*), Instrumento SF-36 (*Short Form questionnaire - 36 - SF-36*) e instrumento EQ-5D (*European Quality of Life - 5 Dimensions questionnaire - EQ-5D*)<sup>24</sup>. Paschos e colaboradores avaliaram por revisão sistemática com metanálise direta e em rede, o impacto de intervenções de saúde para tratamento da RCU moderada a grave na QVRS, e, em suas análises, incluíram o estudo GEMINI 1, sendo assim, os dados desta revisão serão apresentados aqui somente os relacionados ao vedolizumabe<sup>41</sup>.

Foi incluído também, dados do estudo de fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo onde os autores avaliaram a eficácia e segurança do vedolizumabe em pacientes japoneses com RCU<sup>38</sup>. Assim como no GEMINI 1, o ensaio agregou duas coortes onde na coorte 1, os pacientes foram randomizados 2: 1 para receber 300 mg de vedolizumabe ou placebo, enquanto na coorte 2 os pacientes receberam apenas 300 mg de vedolizumabe nas semanas 0, 2 e 6. Os pacientes das coortes 1 e 2 que apresentaram resposta clínica ao vedolizumabe na semana 10 foram randomizados em 1: 1 para receber vedolizumabe ou placebo (duplo-cego) na



semana 14 e depois a cada 8 semanas até a semana 54, sendo assim, avaliada a fase de manutenção. O desfecho primário foi a resposta clínica na semana 10, para a fase de indução, e remissão clínica na semana 60, para a fase de manutenção.

A avaliação da qualidade da evidência está apresentada na tabela 2, a partir do sistema GRADE (31), e o sumário dos resultados está disponível na tabela 3. A avaliação da qualidade da evidência para os desfechos de qualidade de vida pelo sistema GRADE (Tabela 4). Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: **qualidade de vida**; para a terapia de indução, os desfechos de eficácia foram: **resposta clínica** (depende da definição do estudo); e cicatrização da mucosa (sub-escore de endoscopia de Mayo de 0 ou 1); **remissão clínica** (escore de Mayo  $\leq 2$ , sem subescore individual  $> 1$ ). Para a terapia de manutenção, os resultados do estudo foram: **remissão clínica** e **cicatrização da mucosa**. Também foi descrita a segurança do uso do biológicos avaliado na RCU moderada a grave.

- **Qualidade de vida**

Considerando a população do ensaio clínico GEMINI 1, na semana 52, as diferenças médias do grupo placebo nas alterações dos escores basais no IBDQ total (21,1; Intervalo de confiança 95% (IC) 11,8-30,4) e nas subescalas “Sistemas intestinais” (8,6; IC95% 5,5-11,8), “Função emocional” (7,1; IC95% 3,6-10,6), “Função social” (2,6; IC95% 0,9-4,4) e “Função sistêmica” (2,9; IC95% 1,4 a 4,4 ) foram estatisticamente significativas, considerando pacientes com RCU moderada a grave com manutenção de vedolizumabe a cada oito semanas. Não foi observada diferença significativas nos escores da utilidade do EQ-5D nestes pacientes quando comparados ao grupo placebo. No geral, a porcentagem de pacientes que atingiram os limiares mínimos de diferença clinicamente importantes para o IBDQ, SF-36, e EQ- 5D foi de 6,9–19,9% maior com vedolizumabe do que com placebo<sup>24</sup> (Tabela 4).

Na meta-análise direta dos dados para o escore físico médio (SF-36 PCS) e mental (SF-36 MCS) do SF-36, o vedolizumabe foi mais efetivo que o placebo na fase de indução (PCS: MD 2,60; IC95% 0,07 a 5,13; MCS: MD 4,60; IC95% 2,71 a 6,49). Na fase de manutenção para ambos escores o vedolizumabe foi melhor que o placebo (PCS: MD 3,40; IC95% 1,49 a 5,31; MCS: MD 4,80; IC95% 2,29 a 7,31). Comparado ao placebo, o vedolizumabe (MD 18,00; IC 95% 11,08 - 24,92) alcançou melhor melhora no escore médio do IBDQ na fase de indução (MD 18,00; IC 95% 11,08 - 24,92) e remissão (MD 21,10; IC 95% 11,94 - 30,26). O tratamento com o biológico também foi associado à melhoria na média do escore EQ-5D VAS em comparação com placebo (MD 9,60; 95% IC 5,73 - 13,47)<sup>41</sup>.



## Fase de indução

- **Resposta clínica**

No ECR GEMINI 1 a resposta clínica foi definida como a redução do escore de Mayo de pelo menos três pontos e uma diminuição de pelo menos 30% do escore da linha de base, com uma diminuição de pelo menos um ponto na subescala de sangramento retal ou um escore absoluto de sangramento retal de 0 ou 1.

Na semana 6, um total de 106 dos 225 pacientes que receberam vedolizumabe (47,1%) e 38 dos 149 pacientes que receberam placebo (25,5%) tiveram uma resposta clínica. Dos 521 pacientes da coorte 2 (ensaio aberto) que receberam vedolizumabe, 231 tiveram uma resposta clínica (44,3%)<sup>23</sup>.

Considerando a população alvo deste relatório, de pacientes sem uso prévio de qualquer anti-TNF, 69 de 130 (53,07%) que usaram vedolizumabe apresentaram resposta clínica na semana seis, enquanto apenas 20/76 (26,31%) pacientes no grupo placebo alcançaram este resultado, sendo o vedolizumabe estatisticamente superior (OR 3,17; Intervalo de Confiança (IC) 95% 1,71 a 5,86)<sup>23,40</sup>. Em pacientes japoneses, a taxa de resposta clínica na semana 10 foi numericamente maior no grupo vedolizumabe, em 53,2% (42/79 pacientes), em comparação com placebo, em 36,6% (15/41 pacientes), mas a diferença não foi estatisticamente significativa (OR 1,97; IC 95%; 0,91 a 4,27)<sup>38</sup>. Em geral, com dados das duas populações, o vedolizumabe foi estatisticamente superior ao placebo na obtenção da resposta clínica (OR 2,64; IC95% 1,63 a 4,27- dados obtidos por análise dos autores deste relatório).

- **Remissão clínica**

Considerando a população sem exposição prévia a anti-TNF do GEMINI 1, um total de 30 pacientes que receberam vedolizumabe (23,07%) e cinco receberam placebo (6,57%) tiveram remissão clínica na semana 6, sendo o vedolizumabe estatisticamente superior ao placebo (OR 4,44; IC95% 1,64-11,99) (P = 0,001)<sup>23</sup>. Em pacientes japoneses, 22 (27,8%) do grupo vedolizumabe e 6 (14,6%) do placebo tiveram remissão clínica, porém a diferença não foi estatisticamente significativa. Em geral, com dados das duas populações, o biológico foi estatisticamente superior ao placebo na obtenção da remissão clínica na fase de indução (OR 3,25; IC95% 1,62 a 6,52- dados obtidos por análise dos autores deste relatório)<sup>38</sup>.

- **Cicatrização da mucosa**

As taxas de cicatrização da mucosa foram 49% (64 de 130 pacientes) com vedolizumabe e 25% (19 de 76) com placebo (OR 3,06 IC95% 1,65-5,69; P = 0,00)<sup>23</sup>. Em pacientes japoneses



não foi observada diferença significativa entre vedolizumabe e placebo na cicatrização da mucosa<sup>38</sup>.

### **Fase de manutenção**

- **Resposta clínica**

Na fase de manutenção, 47 de 72 pacientes (65%) tratados com vedolizumabe e 21 de 79 (27%), tratados com placebo, obtiveram resposta clínica duradoura, definida como resposta clínica no início e no final da manutenção, sendo o vedolizumabe estatisticamente superior ao placebo (OR 5,19; IC95% 2,59-10,42)<sup>23</sup>, com resultados semelhantes em pacientes japoneses (OR 3,60; IC95% 1,14-11,35). Em geral, com dados das duas populações, o biológico foi estatisticamente superior ao placebo na manutenção da resposta clínica (OR 4,70; IC95% 2,60 a 8,52- dados obtidos por análise dos autores deste relatório)<sup>38</sup>. É importante ressaltar que, a fase de manutenção incluiu apenas respondedores na fase de indução e estes foram randomizados no início do estudo.

- **Remissão clínica**

Os resultados do estudo GEMINI 1 apontam que na população total (n=248), pacientes que receberam vedolizumabe a cada 8 semanas no período de manutenção, apresentaram superioridade na manutenção da remissão clínica comparado ao placebo (OR 3,81; IC95% 2,09-6,92)<sup>23</sup>. Considerando a população sem exposição prévia à anti-TNF, 46% (33/72) dos tratados com vedolizumabe e 19% dos tratados com placebo (15/79) estavam em remissão na semana 52, com diferença estatística significativa a favor do vedolizumabe (OR 3,61; IC95% 1,47-7,48). Em pacientes japoneses não houve diferença significativa entre vedolizumabe e placebo na manutenção da remissão clínica (OR 2,13; IC95% 0,70-6,48)<sup>38</sup>.

- **Cicatrização da mucosa**

As taxas de cicatrização da mucosa foram 60% (43 de 72 pacientes) com vedolizumabe e 24% (19 de 79) com placebo (OR 4,68 IC95% 2,33, 9,42; P = 0,001)<sup>23</sup>. Resultados semelhantes foram observados na população de japoneses (OR 3,47 IC95% 1,41-8,55; P = 0,007)<sup>38</sup>.

- **Eventos adversos**

Eventos adversos são qualquer ocorrência médica desfavorável em um participante durante o tratamento, que pode ou não ter sido causados pela intervenção em análise. São considerados graves quando resultam em óbito, ameaça à vida, internação hospitalar ou incapacidade. Não foram identificadas diferenças significativas na incidência de eventos



adversos entre vedolizumabe e placebo (OR 0,98 IC95% 0,67-1,43) e as taxas de eventos adversos graves foram significativamente menores para vedolizumabe comparado ao placebo (OR 0,41; IC95%: 0,23-0,73)<sup>42</sup>.



TABELA 2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA DA COMPARAÇÃO ENTRE VEDOLIZUMABE E PLACEBO NOS DESFECHOS DE INDUÇÃO DE RESPOSTA, INDUÇÃO DE REMISSÃO, INDUÇÃO DE CICATRIZAÇÃO DA MUCOSA, MANUTENÇÃO DA RESPOSTA, MANUTENÇÃO DA REMISSÃO E MANUTENÇÃO DA CICATRIZAÇÃO DA MUCOSA. ELABORAÇÃO PRÓPRIA.

Avaliação da qualidade da evidência						
Nº de participantes	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Qualidade da evidência (GRADE)
<b>Indução da resposta clínica (seguimento: média 6 semanas)</b>						
206 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Indução da remissão clínica (seguimento: média 6 semanas)</b>						
206 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Indução da cicatrização da mucosa (seguimento: média 6 semanas)</b>						
206 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Manutenção da resposta clínica (seguimento: média 52 semanas)</b>						
151 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Manutenção da remissão clínica</b>						
151 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA
<b>Manutenção da cicatrização da mucosa</b>						
151 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA

Explicações: a-Evidência avaliada para imprecisão devido ao baixo número de eventos (<200, não atingindo o tamanho ótimo da informação)



**TABELA 3. SUMÁRIO DE RESULTADOS DA COMPARAÇÃO ENTRE VEDOLIZUMABE E PLACEBO NOS DESFECHOS DE INDUÇÃO DE RESPOSTA, INDUÇÃO DE REMISSÃO, INDUÇÃO DE CICATRIZAÇÃO DA MUCOSA, MANUTENÇÃO DA RESPOSTA, MANUTENÇÃO DA REMISSÃO E MANUTENÇÃO DA CICATRIZAÇÃO DA MUCOSA. ELABORAÇÃO PRÓPRIA.**

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risco com placebo	Risco com vedolizumabe			
Indução da resposta clínica seguimento: média 6 semanas	263 por 1.000	<b>531 por 1.000</b> (379 para 677)	<b>OR 3.17</b> (1.71 para 5.86)	206 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Indução da remissão clínica seguimento: média 6 semanas	66 por 1.000	<b>238 por 1.000</b> (104 para 458)	<b>OR 4.44</b> (1.64 para 11.99)	206 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Indução da cicatrização da mucosa seguimento: média 6 semanas	250 por 1.000	<b>505 por 1.000</b> (355 para 655)	<b>OR 3.06</b> (1.65 para 5.69)	206 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Manutenção da resposta clínica seguimento: média 52 semanas	266 por 1.000	<b>653 por 1.000</b> (484 para 790)	<b>OR 5.19</b> (2.59 para 10.42)	151 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Manutenção da remissão clínica	190 por 1.000	<b>458 por 1.000</b> (256 para 637)	<b>OR 3.61</b> (1.47 para 7.48)	151 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>
Manutenção da cicatrização da mucosa	241 por 1.000	<b>597 por 1.000</b> (425 para 749)	<b>OR 4.68</b> (2.33 para 9.42)	151 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA <sup>a</sup>

\* O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%). **CI**: Confidence interval; **OR**: Odds ratio

<b>GRADE</b>	<b>Working</b>	<b>Group</b>	<b>grades</b>	<b>of</b>	<b>evidence</b>
<b>High certainty:</b>	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect				
<b>Moderate certainty:</b>	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different				
<b>Low certainty:</b>	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect				
<b>Very low certainty:</b>	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect				

Explicações: a-Evidência avaliada para imprecisão devido ao baixo número de eventos (<200, não atingindo o tamanho ótimo da informação)



**TABELA 4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE E SUMÁRIO DE RESULTADOS DA COMPARAÇÃO ENTRE VEDOLIZUMABE E PLACEBO NOS DESFECHOS DE QUALIDADE DE VIDA. ELABORAÇÃO PRÓPRIA**

Avaliação da qualidade da evidência							Sumário de Resultados
Nº de participantes (estudo)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Overall certainty of evidence	Diferença de risco com vedolizumabe
<b>Diferença média na pontuação do IBDQ na terapia de indução</b>							
374 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	<b>MD 18 mais alto</b> (11.08 mais alto para 24.92 mais alto)
<b>Diferença média na pontuação do IBDQ na terapia de manutenção</b>							
247 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	<b>MD 21.1 mais alto</b> (11.94 mais alto para 30.26 mais alto)
<b>SF-36 PCS na terapia de indução</b>							
374 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	<b>MD 2.6 mais alto</b> (0.07 mais alto para 5.13 mais alto)
<b>SF-36 MCS na terapia de indução</b>							
374 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	<b>MD 4.6 mais alto</b> (2.71 mais alto para 6.49 mais alto)
<b>SF-36 PCS em terapia de manutenção</b>							
248 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	<b>MD 3.4 mais alto</b> (1.49 mais alto para 5.31 mais alto)
<b>SF-36 MCS na terapia de indução</b>							
248 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>d</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	<b>MD 4.8 mais alto</b> (2.29 mais alto para 7.31 mais alto)
<b>EQ-5D VAS na fase de manutenção</b>							
247 (1 ECR)	não grave	não grave	não grave	grave <sup>e</sup>	nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	<b>MD 9.3 mais alto</b> (4.6 mais alto para 14 mais alto)

CI: Confidence interval; MD: Mean difference

a. Rebaixado um nível devido a dados esparsos (117 eventos) b. Rebaixado um nível devido a dados esparsos (205 eventos)

c. rebaixou um nível porque o tamanho da amostra era <400 (374 participantes) d. rebaixou um nível porque o tamanho da amostra era <400 (248 participantes)

e. rebaixou um nível porque o tamanho da amostra era <400 (247 participantes)



## 6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo por respondedor de vedolizumabe comparado a não tratar, em pacientes com RCU moderada a grave em fase ativa, sob a perspectiva do SUS, que foi avaliada com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Quadro 3).

QUADRO 3. CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo por respondedor	A RCU tem perfil crônico, com vários estados de saúde com diferentes custos envolvidos em cada estado. Portanto uma análise de custo efetividade ou custo-utilidade seria adequada
2. Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	sem comparador	Não é o comparador adequado pois não representa a realidade além de subestimar o custo/resposta do vedolizumabe
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes adultos com RCU moderada a grave na fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional	Adequado à proposta de incorporação
4. Desfecho (s) de saúde utilizados	Remissão clínica após um ano e em cenário alternativo: resposta clínica alcançada em 52 semanas;	Adequado à proposta de incorporação
5. Horizonte temporal	52 semanas: 6 semanas de indução do tratamento e o restante, 46 semanas, de manutenção do tratamento	Por se tratar de uma doença crônica um horizonte <i>lifetime</i> numa análise de custo-efetividade e custo-utilidade seria adequado.
6. Taxa de desconto	Não foi aplicada taxa de desconto	Taxa conforme horizonte temporal
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado à proposta de incorporação
8. Medidas da efetividade	Quanto o tratamento irá custar para que o paciente tenha resposta (efetividade)	Adequado ao modelo proposto
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não aplicado	Adequado ao modelo proposto
10. Custos	Custos médicos diretos	Custeio foi adequado para o modelo proposto
11. Método de modelagem	Não se aplica	Não se aplica
12. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Ocorrência da descontinuação; colectomia	Poderia ter variado a probabilidade de resposta pelo intervalo de confiança; custos



O demandante realizou uma análise de custo por respondedor de vedolizumabe cujo comparador foi não tratar, justificando que, como a população alvo são pacientes que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional, há uma lacuna entre a falha desses pacientes e a realização da colectomia, portanto não haveria tratamento nesta lacuna para que fosse utilizado como comparador.

Para análise de custo por resposta o demandante utilizou um modelo de árvore de decisão para mensurar os custos e a remissão ou resposta clínica no tratamento da RCU moderada a grave (figura 3).

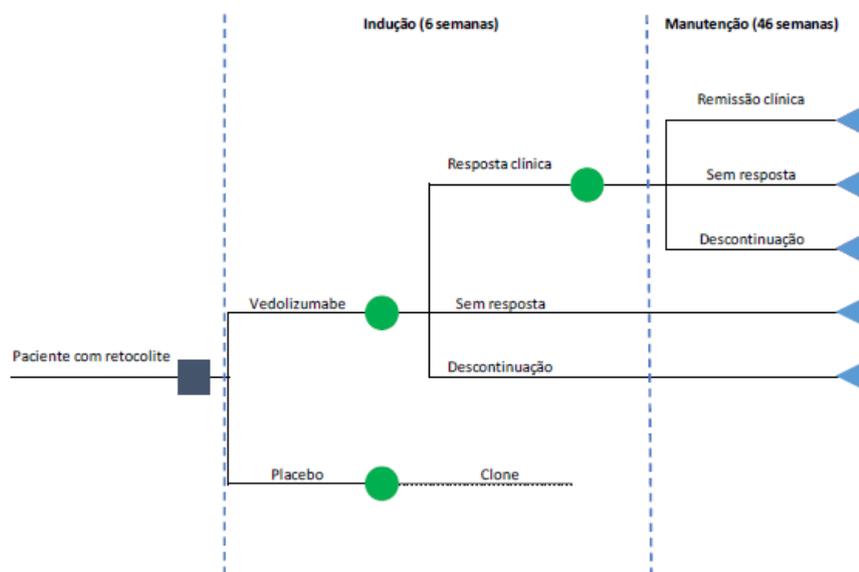


FIGURA 3. MODELO DE ÁRVORE DE DECISÃO ELABORADO PELA TAKEDA PHARMA LTDA.

Os pacientes iniciam no modelo com RCU moderada a grave na fase ativa, apresentando uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional. Após o tratamento de indução ou acompanhamento sem tratamento o paciente é avaliado na sexta semana, podendo apresentar resposta clínica, não responder ou descontinuar o tratamento. Para os pacientes que descontinuaram o tratamento, seja na fase de indução ou manutenção do tratamento, o demandante considerou que a descontinuação ocorreu no meio do período, e os custos foram apresentados como 50% de custo de tratamento e acompanhamento pela falta de resposta.



Os custos de tratamento foram segmentados de acordo com o regime posológico adotado (indução ou manutenção), considerando os custos médicos diretos, incluindo o custo com diárias, exames, medicamentos e procedimentos. Para o custo unitário do vedolizumabe na apresentação de 300 mg, o demandante considerou o mesmo preço proposto para a indicação em Doença de Crohn (R\$ 3.218,00 por frasco-ampola, considerando desoneração de ICMS e PIS/Cofins). Quanto ao preço proposto, o fabricante pontua que este custo só seria sustentado com a incorporação do vedolizumabe para DC, pois, segundo o mesmo, o preço acima torna economicamente inviável, uma vez que o número estimado de pacientes com RCU é muito inferior à estimativa de pacientes com DC. No entanto, de acordo com o relatório nº 450 os membros da CONITEC em 08/05/2019 deliberaram por recomendar a não incorporação no SUS do vedolizumabe (Entyvio®) para DC moderada a grave. Dada pela Portaria nº 26, publicada no Diário Oficial da União nº 100, seção 1, página 45, em 27 de maio de 2019. Sendo assim, o preço proposto não se sustentaria, inviabilizando os dados da análise de custo por resposta apresentada pela empresa. Considerando o valor de frasco-ampola apresentado pela empresa, na remissão clínica, chega-se a um custo por respondedor de R\$ 104,8 mil e R\$ 166,09 mil para vedolizumabe e placebo, respectivamente. Já ao considerar a resposta clínica, o custo por respondedor é de R\$ 77,75 mil e R\$ 110,73 mil para vedolizumabe e placebo, respectivamente.

Caso o preço do vedolizumabe mantesse o praticado em compras públicas recentemente (R\$10.961,46 - 00012/2019 Painel de preços compra 11/01/2019). O custo por respondedor para resposta clínica seria de R\$108.382,90 para remissão clínica, o custo por resposta seria de R\$129.424,87.

A RCU é uma doença crônica, de curso variável e com diferentes custos envolvidos em cada estado de saúde em que se encontra o paciente, por isso, para que o modelo se assemelhe com a realidade, um modelo de Markov seria mais adequado.

### **6.5 Análise de Impacto Orçamentário**

O demandante elaborou e encaminhou uma análise de impacto orçamentário com base na indicação proposta para a incorporação e na proposta de preço.

### **População elegível**



Para cálculo da população elegível, o demandante considerou apenas a população coberta pelo SUS de 162.806.622 beneficiários (População Brasileira 210.147.125 - Pacientes cobertos pelo SSS 47.340.503 - Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dados Gerais - Perfil do Setor), referente a maio de 2019. A partir desta população aplicou-se a incidência de retocolite ulcerativa de 24,10 por 100.000 habitantes. A esta população aplicou-se o percentual de 20%, referente à proporção de pacientes com RCU moderada a grave. Posteriormente, aplicou-se a taxa de 22% referente aos pacientes que falharam ao tratamento convencional. A partir destes dados, extrapolou-se o número de pacientes para os anos de 2020 a 2024 de acordo com dados de Projeção Populacional publicada do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Tabela 5).

**TABELA 5. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL**

Parâmetros	2020	2021	2022	2023	2024
Crescimento populacional (IBGE)	0,77%	0,74%	0,71%	0,68%	0,65%
Pacientes cobertos exclusivamente pelo SUS	165.352.864	166.572.536	167.752.347	168.889.077	169.982.440
População elegível	1.753	1.766	1.779	1.791	1.802

Para a análise de impacto orçamentário, o demandante considerou um cenário de referência, onde os pacientes não realizam o tratamento para RCU, e um cenário projetado, considerando que parte dos pacientes passaria a utilizar o vedolizumabe. Em uma análise de sensibilidade, variou-se a participação de mercado do vedolizumabe no cenário projetado. A participação de mercado adotada variou de 6% no primeiro ano de incorporação a 27% no quinto ano. Os custos inseridos foi o mesmo utilizado na análise de custo por resposta.

De acordo com a análise do demandante, considerando a participação de mercado, a resposta e remissão clínica, geraria um incremento de aproximadamente R\$ 1,4 milhões no primeiro ano e R\$ 6,83 milhões no quinto ano, resultando em um incremento acumulado de R\$ 22,83 milhões em cinco anos (Tabela 5).

**TABELA 6. ANÁLISE DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM CENÁRIO REFERÊNCIA E PROJETADO (SEM E COM A INCORPORAÇÃO DE VEDOLIZUMABE, RESPECTIVAMENTE). REPRODUÇÃO DA TABELA DO DEMANDANTE**

Ano	Projetado	Referência	Incremental
2020	R\$13.268.184,37	R\$11.789.762,63	R\$1.478.421,73
2021	R\$15.351.821,92	R\$11.876.725,98	R\$3.475.095,94
2022	R\$16.960.432,41	R\$11.960.847,28	R\$4.999.585,13
2023	R\$18.082.053,02	R\$12.041.896,81	R\$6.040.156,20
2024	R\$18.959.021,02	R\$12.119.854,30	R\$6.839.166,71
<b>TOTAL</b>	<b>R\$82.621.512,73</b>	<b>R\$59.789.087,01</b>	<b>R\$22.832.425,73</b>



Considerando 100% da população o demandante estimou que haveria um incremento de R\$ 24,64 milhões no primeiro ano e R\$ 124,95 milhões acumulado em cinco anos.

### Limitações

Após análise do impacto orçamentário foram observadas algumas limitações no modelo apresentado pelo demandante.

- **População alvo:** o demandante considerou que 22% dos indivíduos com RCU falharam ao tratamento convencional de acordo com dados de uma revisão sistemática da literatura publicada como resumo de congresso. No entanto, outros estudos mostraram resultados diferentes com taxas de resposta clínica e remissão clínica muito pequenas. Uma análise de sensibilidade variando a população com diferentes taxas de falha dos tratamentos convencionais seria apropriada<sup>43-45</sup>.
- **Taxa de difusão da tecnologia:** considerando que não há outro tratamento no SUS após falha da terapia padrão, uma variação de difusão de 6% a 27%, pode estar subestimada. Uma população maior poderia se beneficiar com a introdução de um biológico em um cenário sem tratamento para os pacientes com falha aos tratamentos convencionais.
- **Custo:** como o preço proposto pela empresa era condicionante a inclusão do vedolizumabe no SUS para tratamento da DC, e com a não incorporação, o impacto apresentado não seria o apresentado acima. Considerando o preço do vedolizumabe praticado em compras públicas recentemente (R\$10.961,46 - 00012/2019 Painel de preços compra 11/01/2019), e que toda a população elegível seria beneficiada com o biológico, estima-se que haveria um incremento de R\$ 90,8 milhões no primeiro ano e R\$ 460 milhões acumulado em cinco anos.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo demandante, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja subestimado.

### 6.6 Avaliação por outras agências de ATS

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda que o vedolizumabe seja listado para o tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta, ou eram intolerantes à terapia convencional, ou infliximabe, se houver redução do preço para melhorar a relação custo-eficácia



do vedolizumabe a um nível aceitável para os planos de medicamentos <sup>46</sup>. O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), agência de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Reino Unido, avaliou o uso do vedolizumabe para o tratamento da colite ulcerativa ativa moderada a grave e recomendou o medicamento apenas se a empresa fornecê-lo com o desconto acordado no esquema de acesso do doente<sup>47</sup>. A agência australiana, *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), recomendou o vedolizumabe após falha dos agentes convencionais (5-ASAs, corticosteroides e imunomoduladores), como para infliximabe<sup>48</sup>.

## 7. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave. Utilizaram-se os termos “*ulcerative colitis*”; “*colitis ulcerosa*”; “*rectocolitis, ulcerative*”; “*ulcerative rectocolitides* e “*rectocolitis*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 e 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos adalimumabe, infliximabe, golimumabe e vedolizumabe, que são objeto de análise deste relatório de recomendação.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Assim, no horizonte considerado nessa análise detectaram-se **doze** medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa (Quadro 4).

QUADRO 4. MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DA RETOCOLITE ULCERATIVA				
Nome do Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para o tratamento de retocolite ulcerativa
BI-655130	Inibidor de receptor interleucina 1-like tipo II	Intravenosa	Fase 2/3 <sup>a</sup>	<b>ANVISA; EMA e FDA</b> Sem registro
Cobitolimode	Agonista de receptor TLR-9	Retal	Fase 3 <sup>b</sup>	<b>ANVISA</b> Sem registro <b>EMA</b> Designação de droga órfã (2002) <b>FDA</b> Sem registro



				Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2017)
Etrasimode	Agonista de S1P1	Oral	Fase 3 <sup>c</sup>	<b><u>ANVISA; EMA e FDA</u></b> Sem registro
Etolizumabe	Antagonista de receptores de integrina alfa-4-beta 7 e alfa-E-beta-7	Intravenosa; Subcutânea	Fase 3 <sup>a</sup>	<b><u>ANVISA</u></b> Sem registro <b><u>EMA</u></b> Sem registro <b><u>FDA</u></b> Sem registro Designação de droga órfã (2014)
Filgotinibe	Inibidor de JAK-1 tirosina quinase	Oral	Fase 3 <sup>c,d</sup>	<b><u>ANVISA e EMA</u></b> Sem registro <b><u>FDA</u></b> Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2015)
Mirikizumabe	Antagonista de IL-23	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<b><u>ANVISA e EMA</u></b> Sem registro <b><u>FDA</u></b> Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2017)
Ozanimode	Agonista de receptor S1P1 e S1P5	Intravenosa	Fase 3 <sup>a</sup>	<b><u>ANVISA e EMA</u></b> Sem registro <b><u>FDA</u></b> Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2015)
Rizanquizumabe	Antagonista de IL-23	Intravenosa; Subcutânea	Fase 2/3	<b><u>ANVISA; EMA e FDA</u></b> Sem registro
SHP-647	Inibidor de MAdCAM	Intravenosa; Subcutânea	Fase 3 <sup>a</sup>	<b><u>ANVISA e EMA</u></b> Sem registro <b><u>FDA</u></b> Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2017)
TD-1473	Inibidor de JAK tirosina quinase	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<b><u>ANVISA; EMA e FDA</u></b> Sem registro
Upadacitinibe	Inibidor de JAK-1 tirosina quinase	Oral	Fase 3 <sup>a</sup>	<b><u>ANVISA; EMA e FDA</u></b> Sem registro
Ustequinumabe	Inibidor da fosfoinositídeo 3-quinase-delta	Intravenosa; Subcutânea	Fase 3 <sup>e</sup>	<b><u>ANVISA e EMA</u></b> Sem registro <b><u>FDA</u></b> Sem registro Designação de droga órfã para pacientes pediátricos (2017)

**Fontes:** [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br); [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); Cortellis™; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu); [www.fda.gov](http://www.fda.gov). **Atualizado em: 27/05/2019.**

**Legenda:** Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; TRL-9 – receptor do tipo toll like (Toll Like Receptor)-9; S1P1 – receptor 1 de esfingosina-1-fosfato; JAK-1 – Janus kinase 1; IL-23 – interleucina 23; S1P5 – receptor 1 de esfingosina-5-fosfato; MAdCAM – molécula 1 de adesão celular de adressina de mucosa.

<sup>a</sup> Recrutando;

<sup>b</sup> Concluído;



<sup>c</sup> Ativo, ainda não recrutando;

<sup>d</sup> Recrutando por convite;

<sup>e</sup> Ativo, não recrutando.

## **8. CONSIDERAÇÕES GERAIS**

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com RCU moderada a grave que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional é baseada em um ensaio clínico randomizado de comparação com placebo, com qualidade de evidência moderada. Para os desfechos de indução e manutenção da resposta clínica, remissão, cicatrização da mucosa o vedolizumabe foi superior ao placebo. Em relação à segurança, o medicamento não diferiu do placebo em eventos adversos.

Junto a esse resultado, no dia 04 de julho de 2019 foi apresentado na 79ª Reunião da CONITEC resultados de um parecer técnico, que avaliou o vedolizumabe e outros três biológicos licenciados na Anvisa para tratamento da RCU: adalimumabe, golimumabe, infliximabe. Os resultados mostraram superioridade do infliximabe e vedolizumabe, por evidência indireta, nos desfechos de saúde avaliados. Dados de metanálise indireta incluída no parecer mostrou que não houve diferença entre infliximabe e vedolizumabe nos desfechos avaliados<sup>50</sup>. A partir destes dados, os membros do plenário entenderam que, na ausência de superioridade frente ao infliximabe, a incorporação do vedolizumabe estaria sustentada se os custos do tratamento com este biológico forem iguais ou inferiores ao tratamento anual com infliximabe (R\$ 27.098,88 no primeiro ano).

Agências de ATS do Canadá, Austrália, e Inglaterra consideraram que os benefícios do vedolizumabe seriam vantajosos apenas mediante redução de preço.

O horizonte tecnológico aponta ainda que há terapias com diferentes mecanismos de ação e com via de administração oral em desenvolvimento.

## **9. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC**

Os membros do Plenário da CONITEC reconheceram a reivindicação da associação de pacientes consultada de que há uma população que não responde ao tratamento contemplado no PCDT de RCU vigente e poderiam se beneficiar com o uso de um biológico. O medicamento



vedolizumabe apresenta-se como candidato potencial para esta lacuna, desde que atendidos os requisitos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS.

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 79ª reunião ordinária, no dia 04 de julho de 2019, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar pela incorporação no SUS do vedolizumabe para retocolite ulcerativa moderada a grave, desde que os custos do tratamento com este biológico sejam iguais ou inferiores ao tratamento anual com infliximabe (R\$ 27.098,88 no primeiro ano).



## 10. REFERÊNCIAS

1. Baumgart, D. C. *et al.* Exaggerated inflammatory response of primary human myeloid dendritic cells to lipopolysaccharide in patients with inflammatory bowel disease. *Clin. Exp. Immunol.* **157**, 423–436 (2009).
2. Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D. C. & Sandborn, W. J. Ulcerative colitis. *Lancet* **380**, 1606–1619 (2012).
3. Abraham, C. & Cho, J. H. Inflammatory bowel disease. *N. Engl. J. Med.* **361**, 2066–2078 (2009).
4. Schroeder, K. W., Tremaine, W. J. & Ilstrup, D. M. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* **317**, 1625–1629 (1987).
5. Matsuoka, K. *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J. Gastroenterol.* **53**, 305–353 (2018).
6. Meucci, G. *et al.* Familial aggregation of inflammatory bowel disease in northern Italy: a multicenter study. The Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (IBD Study Group). *Gastroenterology* **103**, 514–519 (1992).
7. Satsangi, J., Silverberg, M. S., Vermeire, S. & Colombel, J.-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* **55**, 749–753 (2006).
8. D’Haens, G. *et al.* A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* **132**, 763–786 (2007).
9. Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P. & Cortot, A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* **140**, 1785–1794 (2011).
10. Shivananda, S. *et al.* Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* **39**, 690–697 (1996).
11. Molodecky, N. A. *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* **142**, 46–54.e42; quiz e30 (2012).
12. Appleyard, C. B., Hernández, G. & Ríos-Bedoya, C. F. Basic epidemiology of inflammatory bowel disease in Puerto Rico. *Inflamm. Bowel Dis.* **10**, 106–111 (2004).
13. Gasparini, R. G., Sasaki, L. Y. & Saad-Hossne, R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo state, Brazil. *Clin. Exp. Gastroenterol.* **11**, 423 (2018).
14. Victoria, C. R., Sasaki, L. Y. & Nunes, H. R. de C. Incidence and Prevalence Rates of Inflammatory Bowel Diseases, in Midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol* **46**, 20–25 (2009).
15. Martins, A. L., Volpato, R. A. & Zago-gomes, M. P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. 1–7 (2018).
16. Peyrin-Biroulet, L. *et al.* Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut* **61**, 241–247 (2012).
17. Leijonmarck, C. E., Persson, P. G. & Hellers, G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut* **31**, 329–333 (1990).
18. Ministerio da Saúde. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002.* (Ministério da Saúde; Secretaria de Assistência Farmacêutica-SAS, 2002).
19. Rubin, D. T., Ananthakrishnan, A. N., Siegel, C. A., Sauer, B. G. & Long, M. D. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am. J. Gastroenterol.* **114**, (2019).



20. Harbord, M. *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: current management. *J. Crohn's Colitis* **11**, 769–784 (2017).
21. Zacharias, P. *et al.* VEDOLIZUMABE NA INDUÇÃO DA REMISSÃO NA RETOCOLITE ULCERATIVA: UM ESTUDO PILOTO OBSERVACIONAL E MULTICÊNTRICO. *J. Coloproctology* **37**, 23 (2017).
22. Amiot, A. & Peyrin-Biroulet, L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap. Adv. Gastroenterol.* **8**, 66–82 (2015).
23. Feagan, B. G. *et al.* Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N. Engl. J. Med.* **369**, 699-710 (2013).
24. Feagan, B. G. *et al.* Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **45**, 264-275 (2017).
25. Stallmach, A. *et al.* Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease - a prospective multicenter observational study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **44**, 1199-1212 (2016).
26. Macaluso, F. S. *et al.* The real-world effectiveness of vedolizumab on intestinal and articular outcomes in inflammatory bowel diseases. *Dig. Liver Dis.* **50**, 675–681 (2018).
27. Hoffmann, P., Krisam, J., Stremmel, W. & Gauss, A. Real-World Outcomes of Vedolizumab Therapy in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease at a Tertiary Referral Center. *Dig. Dis.* **37**, 33–44 (2019).
28. Cummings, F. *et al.* A retrospective observational study of early experiences of vedolizumab treatment for inflammatory bowel disease in the UK: The REVIVE study. *Medicine (Baltimore)*. **98**, e14681 (2019).
29. Vaysse, T. *et al.* Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **14**, 1593-1601.e2 (2016).
30. Feagan, B. G. *et al.* Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **15**, 229-239.e5 (2017).
31. Loftus, E. V *et al.* Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J. Crohns. Colitis* **11**, 400-411 (2017).
32. Noman, M. *et al.* Vedolizumab Induces Long-term Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. 1085–1089 (2018). doi:10.1093/ecco-jcc/jjx048
33. Narula, N. *et al.* Vedolizumab for ulcerative colitis: treatment outcomes from the VICTORY Consortium. *Am. J. Gastroenterol.* **113**, 1345 (2018).
34. Shelton, E. *et al.* Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort. *Inflamm. Bowel Dis.* **21**, 2879–2885 (2015).
35. Amiot, A., Roblin, X., Pariente, M. S. L. P. J. F. B., Buisson, A. & Altwegg, C. S. C. T. R. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease : a prospective multicentre cohort study. (2017). doi:10.1111/apt.14167
36. Baumgart, D. C. *et al.* Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice—a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **43**, 1090–1102 (2016).
37. Vivio, E. E. *et al.* Vedolizumab Effectiveness and Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice. *J. Crohns. Colitis* **10**, 402–409 (2016).
38. Motoya, S. *et al.* Vedolizumab in Japanese patients with ulcerative colitis: A Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One* **14**, e0212989–e0212989



- (2019).
39. Sandborn, W. J. *et al.* Deep Remission With Vedolizumab in Patients With Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: a GEMINI 1 post hoc Analysis. *J. Crohns. Colitis* **13**, 172-181 (2019).
  40. Bonovas, S., *et al.* "Systematic review with network meta - analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate - to - severe ulcerative colitis." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 47.4 (2018): 454-465.
  41. P. Paschos, Paschalis, *et al.* "Systematic review with network meta - analysis: the impact of medical interventions for moderate - to - severe ulcerative colitis on health - related quality of life." *Alimentary pharmacology & therapeutics* 48.11-12 (2018): 1174-1185.
  42. Bonovas, S., Lytras, T., Nikolopoulos, G., Peyrin-Biroulet, L. & Danese, S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **47**, 454-465 (2018).
  43. Wang, Y., MacDonald, J. K., Vandermeer, B., Griffiths, A. M. & El-Matary, W. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst. Rev.* **2015**, CD007560-CD007560 (2015).
  44. Damião, A. O. M. C. *et al.* Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review. *World J. Gastroenterol.* **25**, 1142–1157 (2019).
  45. Wilson, M. R., Zouraq, I. A., Chevrou-Severac, H., Selby, R. & Kerrigan, M. C. Cost-effectiveness of vedolizumab compared with conventional therapy for ulcerative colitis patients in the UK. *Clin. outcomes Res. CEOR* **9**, 641 (2017).
  46. Canadian Drug Expert Committee. *CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION: VEDOLIZUMAB (Entyvio — Takeda Canada Inc.). Indication: Ulcerative Colitis.* (2015).
  47. NICE. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. London: National Institute for Health and Care Exc (2015). Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/documents/ulcerative-colitis-moderate-to-severely-active-vedolizumab-id691-committee-papers->
  48. Pharmaceutical Benefits Scheme. *Analysis of medicines used to treat ulcerative colitis. Drug utilisation sub-committee (DUSC).* (2017).
  49. Schreiber, S., Peyrin-Biroulet, L., Loftus Jr, E. V., Danese, S., Colombel, J. F., Abhyankar, B., ... & Sands, B. E. (2019). OP34 VARSITY: a double-blind, double-dummy, randomised, controlled trial of vedolizumab versus adalimumab in patients with active ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 13(Supplement\_1), S612-S613.
  50. Singh, Siddharth *et al.* Systematic review with network meta - analysis: first - and second - line pharmacotherapy for moderate - severe ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, v. 47, n. 2, p. 162-175, 2018.



## 11. ANEXOS

### ANEXO 1: Características dos estudos

QUADRO 5. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)
Bonovas et al. 2017 (24) Revisão Sistemática de 15 ECR com metanálise em rede	Adultos com RCU moderada a grave. Duração: até 52 semanas	Adalimumabe; golimumabe; infliximabe; tofacitinibe e vedolizumabe comparados entre si ou com placebo.	Resposta clínica, remissão clínica, cicatrização da mucosa, tanto no final da indução e no final da fase de manutenção de cada ensaio.	Os valores estimados de SUCRA, sendo as probabilidades de cada tratamento as melhores médias, demonstraram que o infliximabe e o vedolizumabe estão no topo da hierarquia dos tratamentos concorrentes.
Paschos et al. 2018 Revisão Sistemática de 14 ECR com metanálise em rede.	Adultos com RCU moderada a grave. Duração: até 52 semanas	Adalimumabe; golimumabe; infliximabe; tofacitinibe e vedolizumabe comparados entre si ou com placebo.	mudança na diferença média nos escores de qualidade de vida, melhora clinicamente importante nos escores de qualidade de vida, proporção de pacientes com IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire).	Todos melhoraram a qualidade de vida. Infliximabe (MD 18,58; IC95% 13,19 - 23,97) e vedolizumabe (MD 18,00; IC95% 11,08 - 24,92) apresentaram melhora clinicamente significativa na pontuação do IBDQ.
Feagan et al, 2013 (GMINI 1) ECR multicêntrico controlado por placebo	Adultos com RCU moderada a grave. Duração: até 52 semanas	Vedolizumabe comparado com placebo.	Resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa na semana 6 (fase indução). Resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa na semana 52 (fase manutenção).	Taxas de resposta na semana 6: 47,1% e 25,5% no grupo vedolizumabe e placebo, respectivamente (P <0,001). Na semana 52, 41,8% dos pacientes que continuaram recebendo vedolizumabe a cada 8 semanas estavam em remissão clínica, comparado a 15,9% dos com placebo (P <0,001). Frequência de eventos adversos foi semelhante nos dois grupos.
Feagan et al, 2017 Avaliação pós GEMINI 1	Adultos com RCU moderada a grave. Duração: até 52 semanas	Vedolizumabe comparado com placebo.	Questionário de Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ), 36- Item Health Survey Short Form (SF-36) e EQ-5D	Em comparação com placebo, o vedolizumabe apresentou melhorias superiores (152-201%) nas escalas de escala visual analógica do IBDQ, EQ-5D (EVA) e EQ-5D. Proporções maiores (6,9-19,9%) de pacientes tratados com vedolizumabe atingiram os



				limiares de MCID para todos os instrumentos. Entre os 127 pacientes com remissão clínica baseada em escores completos da Mayo Clinic, > 80% também apresentaram remissão do IBDQ; > 70% dos 150 pacientes com remissão do IBDQ demonstraram remissão clínica.
Motoya et al. 2019 ECR controlado por placebo	Japoneses com RCU moderada a grave	Vedolizumabe comparado com placebo.	Resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa na semana 6 (fase indução). Resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa na semana 52 (fase manutenção).	Taxas de resposta clínica na semana 10 foram 39,6% (65/164) e 32,9% (27/82) nos grupos vedolizumabe e placebo, respectivamente (odds ratio ajustado [AOR] = 1,37, IC 95% 0,779-2,399; p = 0,2722). Na fase de manutenção, a taxa de remissão clínica na semana 60 foi significativamente maior no grupo vedolizumabe, em 56,1% (23/41), contra 31,0% (13/42) para o placebo (AOR = 2,88, IC 95% 1,168-7,108; p = 0,0210). A maioria dos eventos adversos foi de intensidade leve a moderado, e nenhuma morte ocorreu durante o período do estudo.



## ANEXO 2: Estratégias de busca para cada base de dados utilizadas pelo demandante.

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico	Resultados
<b>PUBMED</b>	("Proctocolitis"[Mesh] OR "Rectocolitis" OR "Rectocolitis, Hemorrhagic" OR "Hemorrhagic Rectocolitis" OR "Proctocolitis, Hemorrhagic" OR "Hemorrhagic Proctocolitis" OR "Rectocolitis, Ulcerative" OR "Rectocolitides, Ulcerative" OR "Ulcerative Rectocolitides" OR "Ulcerative Rectocolitis" OR "Ulcerative Proctocolitis" OR "Proctocolitis, Ulcerative" OR "Proctocolitides, Ulcerative" OR "Ulcerative Proctocolitides" OR "Proctosigmoiditis" OR "Rectosigmoiditis")	("vedolizumab" [Supplementary Concept] OR "Entyvio" OR "MLN0002")	((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))	<b>175 títulos</b>  <b>Econômica:</b> <b>9 títulos</b>
<b>LILACS</b>	("Proctocolite" OR "Proctocolitis" OR "Proctocolitis")	("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Custo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care	0 títulos



Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

<b>CRD</b>	("Proctocolitis" OR "Rectocolitis, Ulcerative")	("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002")	0 títulos
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	("Proctocolitis" OR "Rectocolitis, Ulcerative")	("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002")	4 títulos (revisões completas)

CRD: Centre for Reviews and Dissemination; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.