

Vedolizumabe (Entyvio®) para Doença de Crohn

Relatório nº 450
Maio/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



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

Vedolizumabe (Entyvio®) para Doença de Crohn

Brasília – DF
2019

2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

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

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Vania Cristina Canuto - DIRETORA DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências. Reproduzido a partir de Takeda Brasil (2018) (13).....	17
Tabela 2. Estudos incluídos pelo demandante e descrição do desenho de estudo. Elaboração própria a partir de Takeda Brasil (2018) (13).....	19
Tabela 3. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pela Secretaria-Executiva da CONITEC para busca e seleção de evidências.....	21
Tabela 4. Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE para a comparação entre vedolizumabe e placebo nos desfechos de indução de remissão, manutenção da remissão, óbito, eventos adversos graves e infecções graves. Elaboração própria.....	27
Tabela 5. Sumário de resultados da comparação entre vedolizumabe e placebo nos desfechos de indução de remissão, manutenção da remissão, óbito, eventos adversos graves e infecções graves. Elaboração própria a partir de (24,26,27,30).....	29
Tabela 6. Custo unitário dos medicamentos avaliados.....	32
Tabela 7. Posologias utilizadas na análise.....	32
Tabela 8. Custo anual de tratamento (indução + manutenção).....	33
TABELA 9. Estimativa da distribuição dos pacientes de acordo com as terapias. Reproduzido de Takeda Brasil (2018) (13).....	34
Tabela 10. Resultado da estimativa de impacto orçamentário com desoneração de impostos para o vedolizumabe. Reproduzido de Takeda Brasil (2018) (13).....	35
Tabela 11. Resultado da estimativa de impacto orçamentário com carga tributária total para o vedolizumabe e aplicando o preço atual do adalimumabe. Elaboração própria.....	35
Tabela 12. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 15/2019, de acordo com a origem.....	41
Tabela 13. Características demográficas e sociais dos participantes da consulta pública nº 15/2019 por meio do formulário técnico científico.....	41
Tabela 14. Características dos participantes da consulta pública nº 15/2019 por meio do formulário sobre experiência ou opinião.....	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido de Takeda Brasil (2018) (13).....	19
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) para a classificação da Doença de Crohn. Reproduzido a partir do PCDT da Doença de Crohn do Ministério da Saúde (12).....	12
Quadro 2. Preço proposto pela indústria fabricante para incorporação do vedolizumabe no SUS.....	17
Quadro 3. Características do método do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	31
Quadro 4. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional ou a um anti-TNF.....	37
Quadro 5. Estudos enviados por participantes da consulta pública nº 15/2019.....	43



Sumário

1.	CONTEXTO	6
2.	APRESENTAÇÃO.....	8
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	11
5.	A TECNOLOGIA	15
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	17
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	39
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	40
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	52
10.	DECISÃO.....	52
11.	REFERÊNCIAS.....	53
12.	ANEXO: ESTRATÉGIAS DE BUSCA PARA CADA BASE DE DADOS UTILIZADAS PELO DEMANDANTE.....	58



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 em Saúde (DGITS/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 e Insumos Estratégicos 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 7 de novembro de 2018, pela Takeda Pharma LTDA, sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do vedolizumabe (Entyvio®) para doença de Crohn, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vedolizumabe (Entyvio®)

Indicação: Tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave 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.

Introdução: A doença de Crohn é uma doença crônica e sem cura, que se apresenta ao longo da vida como crises agudas (com diarreia, dor abdominal, febre, perda de peso e sangramento retal) e períodos de remissão (ausência de sintomas). O tratamento no SUS é feito com corticosteroides, imunossupressores (azatioprina e metotrexato) e anti-TNF (infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol).

Pergunta: Em pacientes adultos com DC moderada a grave que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional (corticosteroides e imunossupressores) ou a um anti-TNF, o uso de vedolizumabe (Entyvio®) proporciona maior indução e manutenção de remissão, com cicatrização da mucosa, e menor frequência de óbitos, eventos adversos graves e infecções graves, quando comparado aos anti-TNF disponíveis no SUS (infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol)?

Evidências científicas: Não foram localizados estudos de comparação direta entre vedolizumabe e anti-TNF que avaliassem os desfechos de interesse. A eficácia e segurança do vedolizumabe em pacientes com DC é proveniente de ensaios clínicos randomizados de comparação com placebo, GEMINI 2 e GEMINI 3 (evidência com qualidade moderada por se tratar de evidência indireta) e meta-análise indireta. Vedolizumabe apresenta superioridade comparado ao placebo no desfecho de indução de remissão em 6 e 10 semanas (RR 1,77 IC 95% 1,21 a 2,59 e RR 2,2 IC



95% 1,4 a 3,3, respectivamente). A manutenção da remissão também foi maior em pacientes que receberam vedolizumabe a cada 8 semanas, por 52 semanas, comparado a placebo (RR 1,8 IC 95% 1,2 a 2,6). Não foram identificados estudos comparativos para o desfecho de cicatrização da mucosa. O perfil de segurança do vedolizumabe (óbitos, eventos adversos graves e infecções graves) não apresentou diferença estatística quando comparado ao placebo ou, de forma indireta, aos anti-TNF.

Avaliação econômica: A empresa fabricante do vedolizumabe apresentou uma análise de custo-minimização assumindo que os biológicos têm eficácia semelhante. A incorporação do vedolizumabe ao SUS, considerando o custo do fármaco proposto pela empresa e com desoneração de impostos, equivaleria ao custo do tratamento com infliximabe, mas resultaria em um incremento no primeiro ano de tratamento de R\$ R\$12.301,34 e R\$ 13.508,88 em comparação com adalimumabe e certolizumabe pegol, respectivamente. No entanto, se considerarmos o valor do medicamento com carga tributária total (R\$4.754,11), o custo no primeiro ano de tratamento seria de R\$38.033, muito acima dos custos de tratamento com os biológicos disponíveis no SUS. O custo incremental comparado com o infliximabe, neste caso, seria de R\$10.934,00.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário não apresentou custos adicionais com o preço proposto do vedolizumabe sem impostos e com uma baixa emigração de infliximabe para vedolizumabe. Entretanto, se considerarmos o custo do vedolizumabe com impostos, o impacto orçamentário incremental seria superior a R\$ 122 milhões em cinco anos. Este valor seria ainda maior caso fossem consideradas as falhas terapêuticas dos anti-TNF e migração para vedolizumabe a partir do adalimumabe e certolizumabe pegol.

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

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

Considerações: Em consulta prévia à associação de pacientes com DC e à sociedade médica relacionada, foram identificadas necessidades em saúde ainda não atendidas pelo atual PCDT da DC, caracterizada pelos pacientes que não respondem, que perdem a resposta ou apresentam intolerância aos medicamentos anti-TNF.



Recomendação preliminar: O Plenário da CONITEC, em 14/03/2019, considerou que o PCDT atual da DC já preconiza linhas de tratamento biológico para pacientes falhados a corticosteroides e imunossuppressores. Para os pacientes falhados aos anti-TNF, o vedolizumabe não demonstra superioridade, e, portanto, considerou-se que o custo da dose não poderia ser superior a R\$ 1.850, e não R\$ 3.387 proposto pela empresa. Assim, emitiu-se recomendação preliminar pela não incorporação no SUS do vedolizumabe (Entyvio®) para Doença de Crohn.

Consulta pública: Foram recebidas 86 contribuições técnico-científicas e 256 contribuições de experiência ou opinião, a maioria discordante com a recomendação preliminar da CONITEC. Foram apresentados estudos publicados e opiniões sobre a ausência de opções pós anti-TNF e para pacientes com risco aumentado de infecções e com contraindicação aos anti-TNF. A empresa demandante apresentou nova proposta de preço, de R\$ 3.218 por frasco-ampola, e custo no primeiro de tratamento de R\$ 25.744. A CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da CONITEC em 08/05/2019 deliberaram por recomendar a não incorporação no SUS do vedolizumabe (Entyvio®) para Doença de Crohn moderada a grave. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 439/2019.

Conflitos de interesses: os elaboradores deste relatório declaram não possuir conflitos de interesses com a matéria em análise.

Decisão: Não incorporar o vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Dada pela Portaria nº 26, publicada no Diário Oficial da União nº 100, seção 1, página 45, em 27 de maio de 2019.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) que se manifesta em qualquer porção do trato digestivo, da cavidade oral à região anal, embora com acometimento mais frequente do final do intestino delgado (íleo) (1–3). Os sintomas mais comuns são diarreia, dor abdominal, febre, perda de peso e sangramento retal (1–3). A patogênese da DC não está completamente esclarecida, mas sugere-se o envolvimento de fatores genéticos, sistema imune e gatilhos ambientais (2–4). É uma doença crônica e sem cura, que se apresenta ao longo da vida como crises agudas e períodos de remissão (ausência de sintomas) (2).

As DII representam importante impacto socioeconômico e em qualidade de vida. Estudos conduzidos no Brasil identificaram alta prevalência de ansiedade e depressão em pessoas com DC, além de decréscimo em qualidade de vida especialmente nos pacientes com doença ativa (5–7). Estudo conduzido pela Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn (ABCD) identificou que 80% dos pacientes consideram que sua vida é afetada pela doença mesmo em períodos de remissão e 43% consideram que a DII a impedem de realizar seu potencial nos estudos ou trabalho (8). Em estudo sobre o impacto das DII na capacidade laborativa do brasileiro, Fróes e colaboradores (2017) identificaram que, entre 2010 e 2014, pessoas com DC que receberam auxílio-doença pela previdência social ficaram em média 356 dias afastados do trabalho e representaram um impacto econômico total de US\$ 98,098,212ⁱ, o que representa 1% do total de benefícios pagos pelo INSS no período (6).

A incidência das DII aumentou nos países desenvolvidos ocidentais nos últimos 100 anos, atingindo atualmente um estágio de platô, com prevalência estimada em 0,3% na América do Norte, Oceania e na maioria dos países da Europa. Nos países com desenvolvimento industrial mais tardio, como os da Ásia, África e América do Sul, incluindo o Brasil, a incidência ainda se apresenta com comportamento crescente (9). Em estudo conduzido no estado de São Paulo, foi encontrada incidência da DC de 3,5 por 100.000 pessoas-ano no período entre 1986 e 2005. Considerando as DII como um todo, a prevalência encontrada foi de 22,61 casos/100.000 habitantes (10). No Espírito Santo, a incidência estimada de DC a partir da dispensação de

ⁱ Os autores do estudo não explicitaram o método adotado para a conversão de moeda. Utilizando a cotação atual, esse valor corresponderia a aproximadamente R\$ 364.000.000,00.



medicamentos pelo SUS foi de 2,4/100.000 em 2014 e prevalência de 14,1/100.000 (11). A proporção de DC entre os pacientes com DII foi de 34% (11).

Para o diagnóstico da DC, deve-se considerar a história do paciente, exame físico, laboratorial, histopatológico, endoscópico e de imagem, com especial atenção para diferenciação da retocolite ulcerativa (4,12). O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Doença de Crohn do Ministério da Saúde recomenda a utilização do Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) para a diferenciação da doença ativa e em remissão (12), reproduzido no Quadro 1.

QUADRO 1. Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) para a classificação da Doença de Crohn. Reproduzido a partir do PCDT da Doença de Crohn do Ministério da Saúde (12).

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 fístula Abscesso
TOTAL	Soma dos escores das variáveis de 1 a 5	0 a 4 = Remissão 5 a 7 = Doença leve a moderada 8 ou superior = Doença moderada a grave
	Resposta clínica significativa	Redução de 3 pontos ou mais

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento de pacientes com DC, no âmbito do SUS, é regido por meio de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), com última atualização publicada em 2017 (12). O objetivo do tratamento é de induzir e manter remissão clínica da doença, e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Em longo prazo, espera-se redução das taxas de hospitalização e necessidade de cirurgia. A escolha do tratamento deve ser individualizada, a partir de



informações sobre a localização da doença, o grau de atividade e a presença de complicações. Também devem ser consideradas a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento (12).

Para a indução de remissão em pacientes com atividade inflamatória intestinal moderada a grave, o tratamento deve ser iniciado com corticosteroide, associado ou não a azatioprina. Há também a possibilidade de associação de azatioprina e alopurinol. Alternativamente a azatioprina, pode-se utilizar metotrexato. Para pacientes sem resposta clínica significativa a essas opções, ou que apresentem contraindicação ou intolerância, pode ser considerada a terapia de indução com anti-TNF (12).

Os anti-TNF estão indicados apenas a pacientes com grande comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e fezes diarreicas (3 a 4 vezes por dia). Estão disponíveis pelo SUS: infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6), adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2) e certolizumabe pegol (400 mg nas semanas 0, 2 e 4). Após duas doses, se não for observada resposta clínica significativa (diminuição de pelo menos 3 pontos no IHB), a terapia deverá ser suspensa. Se houver clara evidência de doença ativa, a terapia poderá ser continuada (5 mg/kg de infliximabe a cada 8 semanas, 40 mg de adalimumabe a cada 2 semanas ou 400 mg de certolizumabe pegol a cada 4 semanas), com reavaliação a cada 12 meses.

Para a manutenção da DC em remissão, o PCDT recomenda azatioprina ou metotrexato IM. Em caso de falha na manutenção da remissão, caracterizada por progressão de sintomas e recorrências apesar do uso de azatioprina ou metotrexato, recomenda-se utilizar um dos anti-TNF disponíveis até a falha (incluindo necessidade de cirurgia). Com a perda de resposta, os pacientes podem mudar de agente anti-TNF. Após 12 meses de tratamento com anti-TNF, pacientes que apresentarem remissão clínica e endoscópica (cicatrização da mucosa/ausência de ulcerações) podem ter o anti-TNF suspenso e passar para o tratamento de manutenção com azatioprina. Em caso de recorrência, um anti-TNF pode ser reiniciado.

4.3 Consulta prévia à sociedade

Uma vez que a atenção aos pacientes com DC no Brasil está estabelecida por meio de PCDT atualizado, que prevê diferentes classes medicamentosas e linhas de tratamento, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de uma consulta prévia à associação de pacientes com DC à sociedade médica relacionada, a fim de identificar



necessidades em saúde ainda não atendidas no atual PCDT, assim como experiências da comunidade com a utilização do medicamento vedolizumabe.

Foram enviados ofícios à Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn (ABCD) e à Sociedade Brasileira de Coloproctologia (SBCP) com esses questionamentos.

A ABCD apresentou como considerações:

- 1) *“(...) é importante ressaltar a criticidade das drogas modificadoras do curso natural na doença moderada a grave, pois estas devem ser rápidas e eficazes o suficiente para que o primeiro objetivo do tratamento seja alcançado: induzir a remissão. Alcançando a premissa da ausência de atividade inflamatória, o caminho inicial estará planejado para que o segundo objetivo do tratamento se inicie: a manutenção da remissão.”*
- 2) *“Passados aproximadamente 15 anos, foi possível observar, nos doentes tratados, que a remissão clínica deveria estar acompanhada da cicatrização da mucosa, e que este status de remissão denominada ‘profunda’ era um objetivo de tratamento, então, de vida real.”*
- 3) *“Após anos de experiência com a classe de medicamentos inibidores do TNF, sabe-se que uma percentagem substancial de pacientes não responde a eles ou perde resposta com o tempo; outras vezes, o tratamento é interrompido por efeitos colaterais ou, ainda, pela observação clínica que sugere a rota de inibição preferencial não contemplar esta citocina. Outras classes de terapia biológica, portanto, são bem vindas, desde que comprovadas sua eficácia e segurança.”*
- 4) *“Na prática diária observa-se um produto [vedolizumabe] que vem a somar esforços no desafio do planejamento da terapêutica instituída a pacientes que, muitas vezes tendo suas expectativas absolutamente frustradas, adquirem esperança e confiança, ainda que em um cenário difícil e sofrido cuja cura não é uma realidade.”*

A SBCP apresentou, em relação à experiência com o tratamento disponível no SUS:

- 5) *“Observa-se que há heterogeneidade na disponibilidade dos medicamentos nos diversos estados da União. Em SP, de modo geral, as três drogas de anti-TNF estão disponíveis para doença de Crohn, mas existem dificuldades relacionadas com a otimização terapêutica (diminuição do intervalo e/ou aumento da dose no caso de*



infliximabe), além de uma burocracia excessiva na dispensação dos medicamentos. O emprego desta classe de medicamentos constitui-se em grande avanço no manejo da doença de Crohn e contribuiu para o melhor controle da doença. Entretanto, sabe-se que cerca de 20%-30% dos pacientes são não respondedores e existe uma perda de resposta ao longo do tempo por imunogenicidade, o que limita seu uso a médio prazo, sendo necessário o emprego de outras classes de biológicos. Atualmente sabe-se que o conhecimento dos níveis séricos destas drogas auxilia muito o correto uso, diminuiria custos e poderia melhorar os resultados do tratamento, se estivesse disponível pelos serviços públicos.”

Em relação à experiência com o vedolizumabe (Entyvio[®]), a sociedade médica apontou que seu uso tem sido como alternativa a não respondedores de anti-TNF.

5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O vedolizumabe é um medicamento biológico imunossupressor, que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, preferencialmente de linfócitos intestinais. A integrina $\alpha 4\beta 7$ é a responsável pela inflamação crônica característica da retocolite ulcerativa e da doença de Crohn. Dessa forma, o vedolizumabe reduz a inflamação gastrointestinal por mecanismo diferente dos medicamentos biológicos disponíveis no SUS para essa indicação (infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol), os quais neutralizam a atividade biológica do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa). Vedolizumabe não apresenta atividade imunossupressora sistêmica devido a seletividade de ação local.

5.2 Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Vedolizumabe

Nome comercial: Entyvio[®]

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

Detentor do registro: Takeda Pharma Ltda.



Fabricante: Takeda Pharma Ltda.

Indicação aprovada na Anvisa: Entyvio® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa ou 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- α).

Indicação proposta pelo demandante: Pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional (corticosteroides, azatioprina, azatioprina associada com alopurinol e metotrexato) ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada é 300 mg de vedolizumabe, administrada por infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas. Os pacientes que não apresentarem resposta podem se beneficiar de uma dose na semana 10. Nos pacientes que responderem, continuar o tratamento a cada oito semanas a partir da semana 14. O tratamento não deve ser continuado se não houver evidência de benefício terapêutico na semana 14. Alguns pacientes que experimentaram redução da resposta podem se beneficiar de um aumento na frequência do tratamento para 300 mg a cada quatro semanas. Se o tratamento for interrompido e houver necessidade de reiniciar o tratamento com vedolizumabe, a administração a cada 4 semanas pode ser considerada.

A administração deve ser apenas por via intravenosa, após ser reconstituído e diluído, com duração de 30 minutos. Os pacientes devem ser monitorados durante e após a infusão.

Patente: A patente do produto foi concedida em junho de 2017 e tem validade de 10 anos. O número do depósito no INPI é PI 9711079-5.

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

Precauções: 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: reações muito comuns (>1/10) são nasofaringite, cefaleia e artralgia.



5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 2. Preço proposto pela indústria fabricante para incorporação do vedolizumabe no SUS.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Fábrica com ICMS 18%**ii	Preço praticado em compras públicas***
Pó liofilizado para solução injetável em frasco de uso único contendo 300 mg de vedolizumabe.	R\$ 4.754,11	R\$ 13,922,42	R\$ 11.709,81

*Preço apresentado pelo demandante.

**LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS DE VENDA AO GOVERNO, Secretaria Executiva CMED, 11/12/2018.

***Média ponderada de 18 registros de compras na base SIASG do Banco de Preços em Saúde (BPS), no período entre 07/07/2017 e 07/01/2019. Acesso em 07/01/2019.

6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

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 (PICO) elaborada pelo demandante para busca e seleção de evidências. Reproduzido a partir de Takeda Brasil (2018) (13).

População	Pacientes adultos com DC moderada a grave, em fase ativa.
Intervenção (tecnologia)	Vedolizumabe (Entyvio®)
Comparação	Adalimumabe, infliximabe, certolizumabe pegol e placebo.
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo- utilidade incremental.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

ii Entyvio® não está incluído na lista de aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) e não dispõe de isenção de ICMS.



Pergunta: “*Vedolizumabe (Entyvio®) é eficaz, seguro e econômico no 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 anti TNF- α , quando comparado às opções de tratamento disponíveis no SUS?*”

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 I.

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 *abstracts* de publicações selecionadas. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

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 meio dos formulários disponíveis na Diretriz Metodológica de Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, específicos por desenho de estudo.

O demandante incluiu 14 estudos na análise da evidência clínica, sendo sete estudos observacionais, quatro revisões sistemáticas, dois ensaios clínicos randomizados de fase III e uma análise *post hoc* combinada. O fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante está reproduzido na Figura 1. Os estudos incluídos estão apontados na Tabela 2.

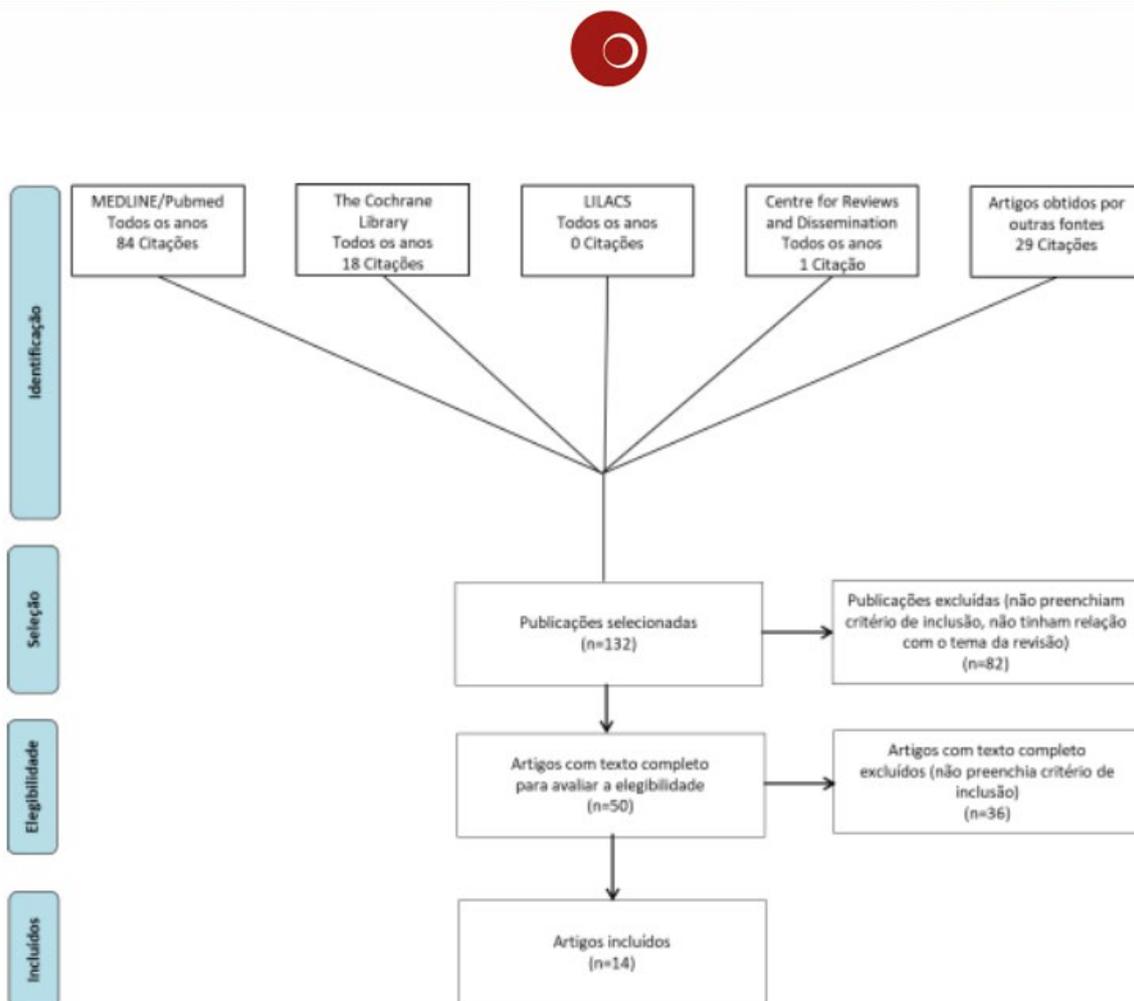


FIGURA 1. Fluxograma de seleção dos estudos conduzida pelo demandante. Reproduzido de Takeda Brasil (2018) (13).

TABELA 2. Estudos incluídos pelo demandante e descrição do desenho de estudo. Elaboração própria a partir de Takeda Brasil (2018) (13).

Estudos incluídos pelo demandante	Desenho do estudo
1. Vermeire, 2016 (14)	Observacional, sem grupo controle
2. Amiot, 2017 (15)	Observacional, sem grupo controle
3. De Vos, 2017 (16)	Observacional, sem grupo controle
4. Norman, 2017 (17)	Observacional, sem grupo controle
5. Eriksson, 2017 (18)	Observacional, sem grupo controle
6. Dulai, 2016 (19)	Observacional, sem grupo controle
7. Stallmach, 2016 (20)	Observacional, sem grupo controle
8. Engels, 2017 (21)	Revisão sistemática de estudos observacionais, sem grupo controle
9. Singh, 2014 (22)	Revisão sistemática e meta-análise em rede
10. Hazlewood, 2015 (23)	Revisão sistemática e meta-análise em rede
11. Močko, 2016 (24)	Revisão sistemática e meta-análise direta
12. Sands, 2017 (25)	Análise <i>post hoc</i>
13. Sandborn, 2013 (26)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo
14. Sands, 2014 (27)	Ensaio clínico randomizado controlado por placebo



A partir da análise dos estudos incluídos, o demandante conclui que:

“O tratamento com vedolizumabe (Entyvio®) resultou em remissão clínica na população geral, incluindo pacientes naïve para anti -TNF, em 6, 10 e 52 semanas, e pacientes com falha a anti-TNF em 10 e 52 semanas versus placebo, em estudos clínicos de fase III. (25–27)

O tratamento com vedolizumabe (Entyvio®) também proporcionou resposta clínica na população geral, incluindo nos subgrupos de pacientes naïve e com falha a anti -TNF em 6, 10 e 52 semanas de tratamento versus placebo, em estudos clínicos de fase III. (25–27)

Em metanálise em rede, não se observou diferença significativa entre os perfis de segurança de ADA, vedolizumabe (Entyvio®), certolizumabe pegol e placebo no tratamento de indução da remissão clínica; e entre IFX, ADA e vedolizumabe (Entyvio®) no tratamento de manutenção da remissão clínica. (24)

Vedolizumabe (Entyvio®) foi considerado a opção terapêutica mais segura em relação a reações no local de injeção e aos EAs específicos durante a terapia de indução, assim como em relação à dor abdominal e à cefaleia durante a terapia de manutenção. (24)

Em cenário de mundo real, os benefícios clínicos com vedolizumabe (Entyvio®) foram evidenciados por uma grande porcentagem de pacientes que alcançaram remissão clínica em 52 ou 54 semanas, em maior proporção entre pacientes naïve para anti -TNF- α do que previamente experimentados. (21) Proporcionou também resposta e remissão clínica livre de corticosteroides em pacientes refratários a anti -TNF, com altas taxas de continuação do tratamento. (15,18,20)

O tratamento com vedolizumabe (Entyvio®) possibilitou a cicatrização de mucosa em 63% dos pacientes e remissão clínica profunda (remissão clínica e cicatrização de mucosa) em um terço dos indivíduos. (19) Tais benefícios apresentaram potencial de manutenção em longo prazo, sem risco de desenvolvimento de displasias de alto grau (17). ”

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 ou com esquemas de administração dos medicamentos diferente do preconizado no atual PCDT para DC ou no pedido de incorporação da empresa. Os estudos Vermeire (2016) (14), Amiot (2017) (15), De Vos (2017) (16), Noman (2017) (17), Eriksson (2017) (18), Dulai (2016) (19) e Stallmach (2016) (20), incluídos pelo



demandante, são de braço único e, portanto, não serão considerados nesta análise. Dentre as revisões sistemáticas, a conduzida por Engels (2017) (21) foi igualmente desconsiderada por ter incluído apenas estudos sem comparador.

As meta-análises em rede conduzidas por Singh (2014) (22) e Hazlewood (2015) (23) incluíram o estudo de Feagan (2008) (28) no desfecho de indução de remissão. Feagan et al. (2008) utilizaram vedolizumabe na dose 2 mg/kg, e não 300mg, como passou a ser utilizado posteriormente e assim registrado. Para o desfecho de manutenção da remissão, as meta-análises em rede incluíram estudos com infliximabe na dose de 10mg/kg e vedolizumabe a cada 4 semanas. De acordo com o PCDT, a dose recomendada de infliximabe é de 5mg/kg e propõe-se um regime posológico de manutenção do vedolizumabe a cada 8 semanas. Dessa forma, as comparações indiretas incluídas pelo demandante também não serão consideradas.

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 e assim definir a lista final de estudos incluídos. Para isso, foi elaborada nova pergunta estruturada (PICO), apresentada na tabela 3. Para a escolha dos desfechos de interesse, foram consideradas as informações obtidas na consulta prévia à associação de pacientes com doença de Crohn. Para eficácia, foi considerado desfecho crítico a indução de remissão e desfechos importantes a manutenção da remissão e a cicatrização da mucosa. Para os desfechos de segurança, óbito foi considerado desfecho crítico, e eventos adversos graves ou infecções graves foram considerados desfechos importantes.

TABELA 3. Pergunta estruturada (PICO) elaborada pela Secretaria-Executiva da CONITEC para busca e seleção de evidências.

População	Pacientes adultos com DC moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional (corticosteroides e imunossupressores) ou a um anti-TNF.
Intervenção (tecnologia)	Vedolizumabe (Entyvio®)
Comparação	Adalimumabe, infliximabe, certolizumabe pegol ou placebo.
Desfechos (Outcomes)	Eficácia: indução de remissão (crítico), manutenção da remissão (importante), cicatrização da mucosa (importante). Segurança: óbito (crítico), eventos adversos graves (importante) e infecções graves (importante)
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, estudos observacionais com grupo controle, revisões sistemáticas, meta-análise direta ou meta-análise indireta.



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® (29). Foram identificadas 428 referências, que tiveram título e resumo triados de acordo com a concordância aos critérios apresentados na pergunta PICO. Dessas referências, 69 passaram para a fase de leitura do texto completo. Ao final, 4 referências foram incluídas: os ensaios clínicos randomizados de Sandborn et al. (2013) (26) e Sands et al. (2014) (27), a revisão sistemática com meta-análise direta de Moćko et al. (2016) (24) e a revisão sistemática com meta-análise indireta de Moćko et al. (2016b) (30). Os três primeiros estudos também haviam sido incluídos pelo demandante. Não foram localizados estudos de comparação direta entre vedolizumabe e anti-TNF que avaliassem os desfechos de interesse.

6.3 Evidência Clínica

Os estudos incluídos são as publicações originais do GEMINI 2 (26) e GEMINI 3 (27) e meta-análises dos resultados desses mesmos estudos. GEMINI 2 e 3 são ensaios clínicos randomizados, multicêntricos (não foram incluídos centros na América Latina), mascarados para os pacientes e responsáveis pela infusão das intervenções, que avaliaram a administração de vedolizumabe (300mg IV) em pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave, comparados com placebo.

O estudo GEMINI 2 apresentava como critérios de inclusão principais: pontuação de 220 a 450 no Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI, do inglês *Crohn's Disease Activity Index*)ⁱⁱⁱ e ausência de resposta ou intolerância ao tratamento convencional ou a anti-TNF. Pacientes com experiência prévia a anti-TNF foram limitados a 50% dos pacientes incluídos. Para inclusão no estudo GEMINI 3, foram considerados elegíveis pacientes com pontuação entre 220 e 400 no CDAI que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional ou a anti-TNF (estes limitados a 75% da amostra).

A revisão sistemática com meta-análise direta de Moćko et al. (2016) (24) tinha como objetivo avaliar a eficácia e segurança do vedolizumabe na doença de Crohn. Foram incluídos os estudos GEMINI 2 e 3, com resultados meta-analisados com modelo de efeitos fixos, uma vez que não foi identificada heterogeneidade. O objetivo da revisão sistemática com meta-análise

ⁱⁱⁱ O CDAI permite uma pontuação de 0 a aproximadamente 600, em que pontuações maiores referem-se a maior atividade da doença. A publicação original apontou que pontuações abaixo de 150 referem-se a remissão e acima de 450 como muito grave (53).



indireta de Močko et al. (2016b) (30) foi de comparar o perfil de segurança dos medicamentos biológicos utilizados em pacientes com DC. A meta-análise em rede foi conduzida utilizando um modelo de efeitos randômicos Bayesiano, a partir de simulação de Monte Carlo em cadeias de Markov.

Os resultados serão apresentados por desfechos. A avaliação da qualidade da evidência está apresentada na tabela 4, a partir do sistema GRADE (31), e o sumário dos resultados está disponível na tabela 5.

Indução de remissão

A indução de remissão refere-se à interrupção da atividade da doença e é mensurada a partir do Índice de Atividade da Doença de Crohn (CDAI). Considera-se doença em remissão quando a pontuação no CDAI for igual ou inferior a 150 pontos. Esse desfecho foi mensurado em 6 semanas de acompanhamento, ou seja, após duas doses de vedolizumabe (GEMINI 2 e 3), e em 10 semanas de acompanhamento, após as três doses padrão de vedolizumabe (GEMINI 3). Os resultados foram apresentados para a população total randomizada (análise por intenção de tratar) e para os subgrupos de pacientes virgens de tratamento com biológicos e pacientes com falha prévia a anti-TNF. Em todos os casos, considerou-se como evidência indireta grave, uma vez que foi utilizado placebo, enquanto o comparador preferencial seria um anti-TNF. Dessa forma, a qualidade da evidência para os resultados de indução de remissão foi considerada moderada.

Com 6 semanas de acompanhamento, a indução de remissão foi maior em pacientes que receberam vedolizumabe na população total (RR 1,77 IC 95% 1,21 a 2,59) comparado ao placebo (24). A cada 1000 pacientes, vedolizumabe induziu remissão em 76 mais pessoas que o placebo, podendo variar entre 21 e 157 pessoas a mais. A superioridade do vedolizumabe foi observada apenas no subgrupo de pacientes virgens de tratamento com biológicos (RR 2,29 IC 95% 1,44 a 3,65) (24). Nos pacientes com falha prévia a anti-TNF, não foi encontrada diferença significativa (RR 1,44 IC 95% 0,87 a 2,40) (24).

Com 10 semanas de acompanhamento, o tratamento com vedolizumabe foi superior tanto na população por análise por intenção de tratar (RR 2,2 IC 95% 1,4 a 3,3) quanto nos subgrupos virgens de biológicos (RR 2,2 IC 95% 1,1 a 4,6) e falhados a anti-TNF (RR 2,2 IC 95% 1,3 a 3,6) (27).



Manutenção da remissão

A manutenção da remissão refere-se à sustentação da doença em estado inativo estável, com pontuação no CDAI igual ou inferior a 150 pontos, após 52 semanas (1 ano) de tratamento. Esse desfecho foi aferido apenas no estudo GEMINI 2. Os pacientes avaliados foram provenientes de duas coortes: uma de pacientes que receberam vedolizumabe 300mg nas semanas 0 e 2, de forma aberta (não mascarados para o tratamento), e outra de pacientes inicialmente randomizados para receberem vedolizumabe 300mg nas semanas 0 e 2, mascarados para o tratamento. Esta coorte randomizada foi a que forneceu resultados do período de indução da remissão.

Os pacientes de ambas as coortes que apresentaram resposta ao tratamento com vedolizumabe (diminuição igual ou superior a 70 pontos na escala CDAI) na semana 6 foram randomizados para receberem vedolizumabe a cada 4 semanas, vedolizumabe a cada 8 semanas, ou placebo, de forma cega, sendo acompanhados por 52 semanas. Os pacientes que receberam placebo no período de indução continuaram recebendo até a semana 52.

Ou seja, os pacientes que receberam vedolizumabe a cada 8 semanas no período de manutenção (esquema de administração proposto para incorporação) foram aqueles que haviam recebido vedolizumabe de forma cega ou de forma aberta no período de indução, e que apresentaram resposta ao tratamento. Os pacientes que receberam placebo no período de manutenção foram aqueles que receberam placebo de forma cega no período de indução, e que não foram novamente randomizados, ou que receberam vedolizumabe na indução e apresentaram resposta ao tratamento.

Diante da heterogeneidade dos grupos em comparação, além da evidência indireta grave pela comparação com placebo, considerou-se risco de viés grave para este desfecho. Dessa forma, a qualidade da evidência para o desfecho de manutenção da remissão foi considerada baixa.

Os resultados apontam que na população total (n=307), pacientes que receberam vedolizumabe a cada 8 semanas no período de manutenção apresentaram superioridade comparado ao placebo (RR 1,8 IC 95% 1,2 a 2,6) (26). A cada 1000 pacientes, vedolizumabe mantém em média 173 mais pacientes em remissão após 1 ano de tratamento do que placebo (não fazer nada). A superioridade é observada tanto no subgrupo de pacientes virgens de tratamento com biológicos (RR 1,6 IC 95% 1,1 a 2,4), quanto com pacientes previamente falhados a anti-TNF (RR 2,2 IC 95% 1,1 a 4,3) (26).



Cicatrização da mucosa

Não foram identificados ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais comparativos que apresentassem o desfecho de cicatrização da mucosa em pacientes com DC moderada a grave utilizando vedolizumabe (32).

Óbito

O estudo GEMINI 2 registrou a ocorrência de 5 óbitos durante o período de acompanhamento: quatro no grupo que recebeu vedolizumabe e 1 no grupo placebo (26). Estatisticamente esses valores não são considerados significativos. Não foram registrados óbitos no estudo GEMINI 3 (27). A qualidade da evidência foi considerada baixa, com penalização devido ao comparador escolhido (evidência indireta) e imprecisão, uma vez que o intervalo de confiança do efeito relativo e absoluto inclui tanto proteção quanto risco aumentado^{iv}.

Eventos adversos graves

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 graves entre vedolizumabe e placebo (RR 1,08 IC 95% 0,65 a 1,80) (24) e entre vedolizumabe e infliximabe (OR 2,42 ICred 95% 0,47 a 13,21), adalimumabe (OR 4,15 ICred 95% 0,95 a 25,83) ou certolizumabe pegol (OR 0,74 ICred 95% 0,21 a 2,6) (30). A qualidade dessa evidência foi considerada baixa, uma vez que inclui comparações com placebo ou medicamentos ativos de forma indireta, e apresenta grande amplitude dos intervalos de confiança e credibilidade, assumindo tanto proteção quanto aumento do risco de eventos adversos graves em pacientes utilizando vedolizumabe^{iv}.

Infecções graves

Infecções graves foram identificadas como um evento adverso grave provocado por infecção. Também não foram identificadas diferenças significativas na incidência de infecções

^{iv} Qualidade da evidência alterada após consulta pública.



graves entre vedolizumabe e placebo (RR 1,14 IC 95% 0,24 a 5,29) (24) e entre vedolizumabe e infliximabe (OR 2,88 ICred 95% 0,66 a 12,86) ou adalimumabe (OR 2,6 ICred 95% 0,6 a 13,27) (30). A qualidade da evidência também foi considerada baixa, uma vez que inclui comparações com placebo ou medicamentos ativos de forma indireta, e apresenta grande amplitude dos intervalos de confiança e credibilidade, assumindo tanto proteção quanto aumento do risco de infecções graves em pacientes utilizando vedolizumabe^{iv}.



TABELA 4. Avaliação da qualidade da evidência pelo sistema GRADE para a comparação entre vedolizumabe e placebo nos desfechos de indução de remissão, manutenção da remissão, óbito, eventos adversos graves e infecções graves. Elaboração própria.

Desfechos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Qualidade da evidência (GRADE)	Importância
Indução de remissão na população total (ITT) (6 semanas)	Ensaio clínico randomizado (2)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^a	CRÍTICO
Indução de remissão, subgrupo de pacientes falhados a anti-TNF (6 semanas)	Ensaio clínico randomizado (2)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^a	CRÍTICO
Indução de remissão na população virgem de tratamento com biológicos (6 semanas)	Ensaio clínico randomizado (2)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^a	CRÍTICO
Indução de remissão na população total (ITT) (10 semanas)	Ensaio clínico randomizado (1)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^a	CRÍTICO
Indução de remissão, subgrupo de pacientes falhados a anti-TNF (10 semanas)	Ensaio clínico randomizado (1)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^a	CRÍTICO
Indução de remissão na população virgem de tratamento com biológicos (10 semanas)	Ensaio clínico randomizado (1)	não grave	não grave	grave ^a	não grave	⊕⊕⊕⊕ MODERADA ^a	CRÍTICO
Manutenção da remissão na população total (ITT) (52 semanas)	Ensaio clínico randomizado (1)	grave ^b	não grave	grave ^c	não grave	⊕⊕⊕⊕ BAIXA ^{b,c}	IMPORTANTE



Desfechos	Delineamento dos estudos	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Qualidade da evidência (GRADE)	Importância
Manutenção da remissão, subgrupo de pacientes falhados a anti-TNF (52 semanas)	Ensaio clínico randomizado (1)	grave ^b	não grave	grave ^c	não grave	⊕⊕⊖⊖ BAIXA ^{b,c}	IMPORTANTE
Manutenção da remissão na população virgem de tratamento com biológicos (52 semanas)	Ensaio clínico randomizado (1)	grave ^b	não grave	grave ^c	não grave	⊕⊕⊖⊖ BAIXA ^{b,c}	IMPORTANTE
Cicatrização da mucosa (remissão profunda) - não relatado	-	-	-	-	-	-	
Óbito	Ensaio clínico randomizado (1)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^d	⊕⊕⊖⊖ BAIXA ^{a,d}	CRÍTICO
Eventos adversos graves (EAG)	Ensaio clínico randomizado (2)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^d	⊕⊕⊖⊖ BAIXA ^{a,d}	IMPORTANTE
Infecções graves	Ensaio clínico randomizado (2)	não grave	não grave	grave ^a	grave ^d	⊕⊕⊖⊖ BAIXA ^{a,d}	IMPORTANTE

* **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%).

IC: Intervalo de confiança; **RR:** Risco relativo

EXPLICAÇÕES

a. Anti-TNF seriam os comparadores preferenciais.

b. Não há informações sobre a manutenção do sigilo da alocação e do mascaramento.

c. População com vedolizumabe consistia de pacientes que haviam recebido vedolizumabe de forma mascarada ou não e apresentado resposta ao tratamento na semana 6. População com placebo consistia de pacientes que sempre receberam placebo e pacientes randomizados para placebo após receberem vedolizumabe.

d. Intervalo de confiança dos efeitos relativos e absolutos extensos, incluindo tanto efeito protetor quanto danoso. Classificação alterada após consulta pública.



TABELA 5. Sumário de resultados da comparação entre vedolizumabe e placebo nos desfechos de indução de remissão, manutenção da remissão, óbito, eventos adversos graves e infecções graves. Elaboração própria a partir de (24,26,27,30).

Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com placebo	Diferença de risco com vedolizumabe
Indução de remissão na população total (ITT) (6 semanas)	784 (2 ECRs)	⊕⊕⊕⊔ MODERADA ^a	RR 1.77 (1.21 a 2.59)	99 por 1.000	76 mais por 1.000 (21 mais a 157 mais)
Indução de remissão, subgrupo de pacientes falhados a anti-TNF (6 semanas)	490 (2 ECRs)	⊕⊕⊕⊔ MODERADA ^a	RR 1.44 (0.87 a 2.40)	97 por 1.000	43 mais por 1.000 (13 menos a 136 mais)
Indução de remissão na população virgem de tratamento com biológicos (6 semanas)	290 (2 ECRs)	⊕⊕⊕⊔ MODERADA ^a	RR 2.29 (1.44 a 3.65)	150 por 1.000	193 mais por 1.000 (66 mais a 396 mais)
Indução de remissão na população total (ITT) (10 semanas)	416 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊔ MODERADA ^a	RR 2.2 (1.4 a 3.3)	130 por 1.000	157 mais por 1.000 (52 mais a 300 mais)
Indução de remissão, subgrupo de pacientes falhados a anti-TNF (10 semanas)	315 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊔ MODERADA ^a	RR 2.2 (1.3 a 3.6)	121 por 1.000	145 mais por 1.000 (36 mais a 315 mais)
Indução de remissão na população virgem de tratamento com biológicos (10 semanas)	101 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊔ MODERADA ^a	RR 2.2 (1.1 a 4.6)	160 por 1.000	192 mais por 1.000 (16 mais a 576 mais)
Manutenção da remissão na população total (ITT) (52 semanas)	307 (1 ECR)	⊕⊕⊔⊔ BAIXA ^{b,c}	RR 1.8 (1.2 a 2.6)	216 por 1.000	173 mais por 1.000 (43 mais a 345 mais)
Manutenção da remissão, subgrupo de pacientes falhados a anti-TNF (52 semanas)	160 (1 ECR)	⊕⊕⊔⊔ BAIXA ^{b,c}	RR 2.2 (1.1 a 4.3)	128 por 1.000	154 mais por 1.000 (13 mais a 423 mais)
Manutenção da remissão na população virgem de tratamento com biológicos (52 semanas)	147 (1 ECR)	⊕⊕⊔⊔ BAIXA ^{b,c}	RR 1.6 (1.1 a 2.4)	307 por 1.000	184 mais por 1.000 (31 mais a 429 mais)
Cicatrização da mucosa (remissão profunda) - não relatado	-	-			



Desfechos	Nº de participantes (estudos)	Qualidade da evidência (GRADE)	Efeito relativo (95% IC)	Efeitos absolutos potenciais	
				Risco com placebo	Diferença de risco com vedolizumabe
Óbito	1115 (1 ECR)	⊕⊕⊖⊖ ^{a,d} BAIXA ^{a,d}	RR 1.50 (0.16 a 13.20)	3 por 1.000	2 mais por 1.000 (3 menos a 41 mais)
Eventos adversos graves (EAG)	784 (2 ECRs)	⊕⊕⊖⊖ ^{a,d} BAIXA ^{a,d}	RR 1.08 (0.65 a 1.80)	70 por 1.000	6 mais por 1.000 (25 menos a 56 mais)
Infecções graves	784 (2 ECRs)	⊕⊕⊖⊖ ^{a,d} BAIXA ^{a,d}	RR 1.14 (0.24 a 5.29)	6 por 1.000	1 mais por 1.000 (4 menos a 24 mais)

* 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%).
IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

EXPLICAÇÕES

a. Anti-TNF seriam os comparadores preferenciais.

b. Não há informações sobre a manutenção do sigilo da alocação e do mascaramento.

c. População com vedolizumabe consistia de pacientes que haviam recebido vedolizumabe de forma mascarada ou não e apresentado resposta ao tratamento na semana 6. População com placebo consistia de pacientes que sempre receberam placebo e pacientes randomizados para placebo após receberem vedolizumabe.

d. Intervalo de confiança dos efeitos relativos e absolutos extensos, incluindo tanto efeito protetor quanto danoso. Classificação alterada após consulta pública.



6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-minimização de vedolizumabe comparado ao adalimumabe, infliximabe e certolizumabe pegol em pacientes com DC 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
Tipo de estudo	Custo-minimização	A DC tem perfil crônico, com vários estados de saúde e com dados divergentes de eficácia dos medicamentos para cada estado. Portanto uma análise de custo-efetividade ou custo-utilidade seria adequada. Além disso, não há estudos comparativos diretos que assegurem a eficácia e segurança semelhante entre as opções terapêuticas.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Vedolizumabe x infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol	Adequado à proposta de incorporação.
População em estudo e subgrupos	Pacientes com DC moderada a grave em fase ativa	Adequado à proposta de incorporação. Obs: A população é: pacientes com falha ou resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou anti-TNF.
Desfecho (s) de saúde utilizados	Custos médicos diretos (custos da medicação)	Adequado à proposta de incorporação. Custos relacionados à internação poderiam ser apresentados.
Horizonte temporal	52 semanas	Por se tratar de uma doença crônica um horizonte <i>lifetime</i> numa análise de custo-efetividade e custo-utilidade seria adequado.
Taxa de desconto	Não foi aplicada taxa de desconto	Taxa conforme horizonte temporal
Perspectiva da análise	SUS	Adequado à proposta de incorporação.
Medidas da efetividade	Não se aplica	
Método de modelagem	Não se aplica	
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Peso médio do paciente de 67,5 kg; assumiu-se a que os pacientes em tratamento com infliximabe diminuiriam o intervalo de 8 semanas entre cada dose para 6 semanas. Porém, avaliou-se a diminuição deste intervalo para 4 semanas em análise de sensibilidade.	



A análise foi realizada em um horizonte temporal de um ano para incluir as fases de indução e manutenção do tratamento. Os custos de tratamento foram segmentados de acordo com o regime posológico adotado (indução ou manutenção), considerando apenas o custo de aquisição dos medicamentos. Os custos de administração não foram incluídos. Os custos unitários dos anti-TNF obtidos pela empresa foram baseados nos valores de aquisição realizadas pelo governo federal e publicados no Diário Oficial da União ou no Painel de Preços do Ministério do Planejamento (Tabela 6). No entanto, em compra mais recente do adalimumabe, realizada em dezembro pelo Departamento de Logística do Ministério da Saúde, o custo do medicamento foi de R\$477,34. Portanto, foi realizado o ajuste de preço do adalimumabe nos cálculos do demandante.

TABELA 6. Custo unitário dos medicamentos avaliados.

Medicamento	DOU	Custo unitário
Vedolizumabe (carga tributária total)	-	R\$ 4.754,11
Vedolizumabe (isenção tributária)	-	R\$ 3.387,36
Infliximabe	02/03/2018	R\$ 846,84
Adalimumabe	19/12/2018	R\$ 477,34
Certolizumabe pegol	28/09/2017	R\$ 453,00

Em um primeiro momento, para análise de custo, o demandante utilizou a posologia proposta em bula para vedolizumabe e a posologia indicada no PCDT para DC (12) para adalimumabe, infliximabe e certolizumabe pegol (Tabela 7). Para o cálculo da dose de infliximabe, o demandante utilizou o peso médio por paciente de 67,5kg e não considerou reaproveitamento de frasco.

TABELA 7. Posologias utilizadas na análise.

	semana 0	semana 2	semana 4	semana 6	Manutenção
Adalimumabe	160mg	80mg	-	-	40mg q2w
Infliximabe	5mg/kg	5mg/kg	-	5mg/kg	5mg/kg q8w
Certolizumabe	400mg	400mg	400mg	-	400mg q4w
Vedolizumabe	300mg	300mg	-	300 mg	300mg q8w

q2w: uma vez a cada duas semanas; q4w: uma vez a cada 4 semanas, q8w: uma vez a cada 8 semanas.

Considerando o custo do vedolizumabe proposto pelo demandante, sem impostos adicionais, o custo do tratamento anual com este fármaco seria igual ao do infliximabe (Tabela



8). A incorporação de vedolizumabe ao SUS resultaria em um incremento no primeiro ano de tratamento de R\$ R\$12.301,34 e R\$ 13.508,88 por paciente, em comparação com adalimumabe e certolizumabe pegol, respectivamente. Se considerarmos o valor do fármaco com impostos (R\$4.754,11), o custo no primeiro ano de tratamento seria de R\$38.033, muito acima dos custos de tratamento com os biológicos disponíveis no SUS. O custo incremental, comparado com o infliximabe para o primeiro ano de tratamento, seria de R\$10.934,00.

TABELA 8. Custo anual de tratamento (indução + manutenção).

Medicamento	Custo unitário	Unidades para indução	Custo da indução	Unidades para manutenção	Custo da manutenção	Custo total do primeiro ano
Certolizumabe	R\$ 453,00	6	R\$ 2.718,00	24	R\$ 10.872,00	R\$ 13.590,00
Adalimumabe	R\$ 477,34	6	R\$ 2.864,04	25	R\$ 11.933,50	R\$ 14.797,54
Infliximabe	R\$ 846,84	12	R\$ 10.162,08	20	R\$ 16.936,80	R\$ 27.098,88
Vedolizumabe (isenção tributária)	R\$ 3.387,36	3	R\$ 10.162,08	5	R\$ 16.936,80	R\$ 27.098,88
Vedolizumabe (carga tributária total)	R\$ 4.754,11	3	R\$ 14.262,33	5	R\$ 23.770,55	R\$ 38.032,88

Em um segundo momento, a empresa avaliou o cenário considerando o escalonamento de doses para vedolizumabe e infliximabe a partir da 14ª semana de tratamento, ou seja, aumentando a frequência do tratamento de vedolizumabe para a cada quatro semanas e infliximabe 5 mg/kg a cada seis semanas, em caso de resposta parcial ou perda de resposta destes agentes. No entanto, o estudo sobre a frequência de escalonamento de dose apresentado pela empresa é um resumo de congresso, e por força de evidência, não foi considerada nesta análise.

Quanto ao método de avaliação econômica utilizada pelo demandante, custo minimização, não há evidências suficientes e uma grande incerteza para sugerir que existe similaridade clínica entre o vedolizumabe e os anti-TNF. Ademais, considerando a cronicidade da DC, com estados de saúde variados e diferentes possibilidades posológicas de acordo com a resposta do paciente, uma análise de custo-utilidade ou custo-efetividade seria mais apropriada.

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.



Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS, restrita aos custos diretos das terapias.

Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte de 5 anos, começando em 2019 (inclusive) até 2023.

População

A população elegível foi obtida a partir de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), considerando-se pacientes únicos com idade a partir de 18 anos e tratados com terapia biológica no período de 2013 a 2016. A população foi projetada linearmente para os anos de 2019 a 2023 (Tabela 9).

TABELA 9. Estimativa da distribuição dos pacientes de acordo com as terapias. Reproduzido de Takeda Brasil (2018) (13).

Acima de 18 anos	2013	2014	2015	2016	
Pacientes únicos	9.171	11.419	13.544	15.240	
Projeção	2019	2020	2021	2022	2023
Pacientes únicos	19.460	21.493	23.526	25.559	27.593

Identificação e mensuração dos recursos e custos

Foram considerados somente os custos referentes a aquisição dos medicamentos, conforme apresentados no tópico de avaliação econômica.

Análise de sensibilidade

O demandante não conduziu análises de sensibilidade por cenários.

Participação de mercado

O cenário projetado considerou um *market-share* progressivo, onde vedolizumabe ganha participação gradual de mercado ao longo de 5 anos, iniciando com uma participação de 3% até 15%. O demandante considerou que haveria migração de pacientes apenas do infliximabe para o vedolizumabe, enquanto a proporção de pacientes com adalimumabe e certolizumabe permaneceria igual ao cenário sem incorporação do vedolizumabe.



Resultados

De acordo com a análise do demandante, a inclusão do vedolizumabe no SUS não resultaria em custos adicionais, tendo em vista que o *market-share* considerou a migração dos pacientes em tratamento com infliximabe para vedolizumabe, e ambos os tratamentos apresentaram custos anuais iguais, caso seja considerado o valor sem impostos adicionais. (Tabela 10).

TABELA 10. Resultado da estimativa de impacto orçamentário com desoneração de impostos para o vedolizumabe. Reproduzido de Takeda Brasil (2018) (13).

Pacientes com DC ativa moderada/grave	2019	2020	2021	2022	2023
Cenário Atual	R\$ 406.712.563	R\$ 445.835.616	R\$ 484.320.823	R\$ 522.168.183	R\$ 563.705.798
Cenário Incorporação	R\$ 406.712.563	R\$ 445.835.616	R\$ 484.320.823	R\$ 522.168.183	R\$ 563.705.798
Incremental	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0
Total acumulado em 5 anos					R\$ 0

Atualizando o preço do adalimumabe, e considerando o preço do vedolizumabe com carga tributária total, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos seria de R\$ 122.424.772 com o *market-share* proposto pelo demandante (Tabela 11).

TABELA 11. Resultado da estimativa de impacto orçamentário com carga tributária total para o vedolizumabe e aplicando o preço atual do adalimumabe. Elaboração própria.

Pacientes com DC ativa moderada/grave	2019	2020	2021	2022	2023
Cenário Atual	R\$397.293.570	R\$435.640.849	R\$473.389.699	R\$510.540.120	R\$551.152.742
Cenário Incorporação	R\$403.676.741	R\$449.741.051	R\$496.540.793	R\$544.075.967	R\$596.407.201
Incremental	R\$6.383.171	R\$14.100.202	R\$23.151.094	R\$33.535.846	R\$45.254.459
Total acumulado em 5 anos					R\$122.424.772

Limitações

O modelo considera que apenas os pacientes que fariam uso do infliximabe migrariam para o vedolizumabe, entretanto a estimativa de migração de 3 a 15% pode estar bastante subestimada, pois poderia não representar o total de pacientes que falharam ao infliximabe, bem como a migração de pacientes em uso de adalimumabe e certolizumabe para vedolizumabe, visto que a proposta de incorporação inclui a falha aos anti-TNF. Portanto, a migração dos pacientes para vedolizumabe deve acompanhar a resposta, remissão e falha aos anti-TNF.

O impacto não apresentou custos adicionais com o preço do vedolizumabe sem impostos, entretanto, se considerarmos o custo do vedolizumabe com impostos, o impacto



orçamentário incremental seria superior a 122 milhões em cinco anos. Este valor seria ainda maior se fossem consideradas as falhas terapêuticas dos anti-TNF e a migração de pacientes a partir de medicamentos com menor custo de aquisição.

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

A agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) recomendou a incorporação do vedolizumabe para adultos com doença de DC moderada a grave condicionado a um custo de tratamento não superior ao tratamento biológico alternativo menos oneroso (33). A agência australiana também recomendou o vedolizumabe para o tratamento da DC grave em pacientes adultos, no entanto em sua análise de incorporação considerou que a equivalência de eficácia dos biológicos avaliados não se sustenta para "resposta clínica", embora possa ser apoiada para "remissão clínica". A decisão foi baseada em estudo de custo-minimização comparado a infliximabe e adalimumabe (34).

A *Scottish Medicines Consortium* também recomendou o vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com DC ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a um inibidor de TNF alfa. Essa decisão foi tomada com base nos resultados da avaliação de custo-utilidade mediante desconto no preço do medicamento (35). De forma similar, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou o vedolizumabe apenas se a empresa lhe fornecer o desconto acordado (36).

6.7 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 adultos com doença de Crohn moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional (corticosteroides e imunossupressores) ou a um agente anti-TNF. Utilizou-se o termo "*Crohn disease*".

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos, resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os medicamentos vedolizumabe (tecnologia objeto de análise deste



relatório) e sulfasalazina, mesalazina, hidocortisona, prednisona, metilprednisolona, metronidazol, ciprofloxacino, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol e alopurinol pois estão disponíveis no SUS para tratamento da doença de Crohn.

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).

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas **seis tecnologias** para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional (corticosteroides e imunossupressores) ou a um agente anti-TNF (Quadro 4). Considera-se importante informar que o FDA concedeu designação de droga órfã a essas tecnologias para tratamento de pacientes pediátricos portadores da doença.

Foi ainda identificado o medicamento maleato de filgotinibe, um inibidor seletivo de JAK-1, de formulação oral. O estudo clínico NCT02914561, de fase 3, está recrutando pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a pelo menos um dos seguintes medicamentos: corticosteroides, imunomoduladores, anti-TNF-alfa ou vedolizumabe, para testar essa tecnologia.

QUADRO 4. Medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento convencional ou a um anti-TNF.

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação regulatória
Ozanimode	Antagonista dos receptores 1 e 5 da esfingosina-1-fosfato	Oral	Fase 3ª	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Etrolizumabe	Antagonista das integrinas alfa 4, beta 7 e alfa E	Intravenosa Subcutânea	Fase 3ª	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
SHP-647	Inibidor de MAdCAM	Intravenosa Subcutânea	Fase 3ª	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Upadacitinibe	Inibidor de janus quinase Jak-1	Oral	Fase 3ª	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Filgotinibe	Inibidor de janus quinase Jak1	Oral	Fase 3ª	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Rizanquizumabe	Antagonista de IL-23	Intravenosa Subcutânea	Fase 3ª	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro



Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.ema.europa.eu; www.fda.gov. **Atualizado em: 20/2/2019.**

Legenda: MAdCAM – Molécula de adesão celular da endoprótese vascular da mucosa 1; Jak 1 – Janus quinase; IL-23 – Interleucina 23; ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – U.S. *Food and Drug Administration*.

^a Estudo em andamento, recrutando pacientes.

6.8 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do vedolizumabe (Entyvio®) para o tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa é baseada em ensaios clínicos randomizados de comparação com placebo, com qualidade de evidência moderada e grau de recomendação fraco a favor da tecnologia. Não foram identificados estudos de comparação direta entre vedolizumabe e anti-TNF para os desfechos de indução e manutenção da remissão, cicatrização da mucosa, óbitos, eventos adversos graves e infecções graves.

As evidências para a realização de avaliação econômica de custo-minimização são limitadas, pois não há como inferir similaridade entre as opções em comparação, em termos de eficácia e segurança. Ademais, considerando o preço proposto para incorporação, antecipando uma possível desoneração de impostos, resultaria em impacto orçamentário nulo apenas se a migração dos pacientes ocorresse exclusivamente a partir do infliximabe. Em um cenário mais imediato, com carga tributária total, o custo anual do tratamento com vedolizumabe seria 40% superior ao infliximabe, 157% superior ao adalimumabe e 180% superior ao certolizumabe. O impacto orçamentário em 5 anos poderia ultrapassar 122 milhões.

Agências de ATS do Canadá, Austrália, Escócia e Inglaterra consideraram que os benefícios do vedolizumabe seriam vantajosos apenas mediante redução de preço, de forma que seu custo de tratamento não fosse superior ao dos comparadores (biológicos anti-TNF).

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

Ressalta-se, entretanto, que a sociedade identifica uma necessidade em saúde ainda não atendida pelo atual PCDT para doença de Crohn, caracterizada pelos pacientes que não respondem, que perdem a resposta ou apresentam intolerância aos medicamentos anti-TNF.



Além disso, dificuldades relacionadas à gestão da assistência farmacêutica refletem em acesso heterogêneo às terapias já incorporadas.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC apontaram a necessidade de se discutir separadamente os dois subgrupos de pacientes para os quais essa demanda de incorporação está sendo proposta. O primeiro grupo refere-se aos pacientes que apresentam resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional, baseado em corticosteroides e imunossupressores (azatioprina e metotrexato). Para este grupo, o PCDT atual recomenda duas linhas de tratamento adicional, compostas por um anti-TNF inicial e a troca por outro anti-TNF em caso de falha ao primeiro. Para este primeiro grupo, portanto, não se observa necessidade em saúde não atendida pelo PCDT atual.

O segundo grupo de pacientes desta proposta de incorporação refere-se aos que apresentam resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes aos anti-TNF. Neste caso, o Plenário reconheceu a reivindicação da associação de pacientes e da sociedade médica consultadas de que se trata de um ponto não atendido pelo PCDT atual. Portanto, para este grupo, terapias com mecanismo de ação diferente podem ser consideradas para incorporação.

O medicamento vedolizumabe (Entyvio®) apresenta-se como candidato potencial para esta lacuna, desde que atendidos os requisitos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS. Em relação a eficácia e segurança, o Plenário da CONITEC apontou como uma importante limitação para considerar a entrada do vedolizumabe no SUS a ausência de estudos comparativos com tecnologias ativas e com tempo de seguimento compatível com uma doença crônica. Ademais, uma vez que não se pode afirmar por sua superioridade em relação aos medicamentos anti-TNF para a indicação proposta, não se justificaria um preço de incorporação superior aos seus comparadores. Também não se pode prever que no SUS a migração para o vedolizumabe ocorreria somente a partir do infliximabe. Assim, considerou-se que o custo de tratamento do adalimumabe deveria ser o referencial para a proposta de custo-minimização, o que corresponderia a um custo no primeiro ano de tratamento de R\$ 14.797 ou R\$ 1.850 por cada dose do vedolizumabe, contando com isenção tributária, e não o preço proposto pela empresa, de R\$ 3.387.



Pelo exposto, a CONITEC, em sua 75ª reunião ordinária, no dia 14 de março de 2019, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar pela não incorporação no SUS do vedolizumabe (Entyvio®) para Doença de Crohn.

8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 15/2019 foi realizada entre os dias 26/03/2019 e 15/04/2019. Foram recebidas 342 contribuições, sendo 86 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 256 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Os formulários de consulta pública são compostos por duas partes. A primeira é sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta. A seção de contribuição do formulário técnico científico apresenta cinco blocos de perguntas sobre: (1) recomendação preliminar da CONITEC, (2) evidências clínicas, (3) avaliação econômica, (4) impacto orçamentário, e (5) contribuição além dos aspectos citados. No formulário de experiência ou opinião, a segunda parte está estruturada em três blocos de perguntas, com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).



8.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidos 86 formulários técnico-científicos, dentre os quais 21 formulários foram excluídos por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema explicitamente diferente ou por não apresentarem conteúdo.

Perfil dos participantes

As contribuições técnico-científicas foram enviadas predominantemente por profissionais de saúde e sociedades médicas, na faixa etária entre 25 e 59 anos, cisgêneros, heterossexuais, autodeclarados brancos e provenientes da região sudeste do país. As pessoas jurídicas que enviaram contribuições foram a Associação Nacional dos Portadores de Doenças Inflamatórias Intestinais (DII Brasil), o Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB), e a Takeda Pharma LTDA (produtora da tecnologia). O perfil dos participantes está apresentado nas tabelas 12 e 13.

TABELA 12. Contribuições técnico-científicas da consulta pública nº 15/2019, de acordo com a origem.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	62 (95)
<i>Paciente</i>	9
<i>Familiar, amigo ou cuidador de paciente</i>	1
<i>Profissional de saúde</i>	50
<i>Interessado no tema</i>	2
Pessoa jurídica	3 (5)
<i>Empresa fabricante da tecnologia avaliada</i>	1
<i>Sociedade médica</i>	1
<i>Grupo, associação ou organização de pacientes</i>	1
TOTAL	65 (100)

TABELA 13. Características demográficas e sociais dos participantes da consulta pública nº 15/2019 por meio do formulário técnico científico.

Característica	Número absoluto (%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	35 (56)
<i>Masculino</i>	27 (44)
Identidade de gênero	
<i>Mulher Transexual</i>	1 (2)
<i>Mulher CIS</i>	33 (53)



<i>Homem Transexual</i>	1 (2)
<i>Homem CIS</i>	25 (40)
<i>Travesti / Mulher Travesti</i>	0 (0)
<i>Outra</i>	2 (3)
Orientação sexual	
<i>Bissexual</i>	0 (0)
<i>Heterossexual</i>	60 (97)
<i>Homossexual (lésbica/gay)</i>	1 (2)
<i>Outra</i>	1 (2)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	3 (5)
<i>Branco</i>	46 (74)
<i>Indígena</i>	0 (0)
<i>Pardo</i>	12 (19)
<i>Preto</i>	1 (2)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	0 (0)
<i>18 a 24 anos</i>	3 (5)
<i>25 a 39 anos</i>	25 (40)
<i>40 a 59 anos</i>	29 (47)
<i>60 anos ou mais</i>	5 (8)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	2 (3)
<i>Nordeste</i>	11 (17)
<i>Sul</i>	10 (15)
<i>Sudeste</i>	38 (58)
<i>Centro-oeste</i>	4 (6)

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

A grande maioria dos participantes da consulta pública por meio do formulário técnico científico discordaram totalmente da recomendação preliminar da CONITEC contra a incorporação do vedolizumabe para DC (91%, n=59). As quatro contribuições que apontaram concordância com a recomendação preliminar justificaram sua posição como a favor da incorporação. Ou seja, todas as contribuições técnico-científicas foram, em seu conteúdo, a favor da incorporação do vedolizumabe para DC.



Evidência clínica

As contribuições técnico-científicas sobre a evidência clínica do vedolizumabe para DC incluíram dez publicações científicas, duas diretrizes clínicas e um poster de congresso, apresentados no Quadro 5. Das dez publicações, sete se tratavam de estudos primários observacionais sem grupo comparador (14,37–42), dois eram revisões narrativas (43,44) e uma análise post hoc dos ECR já incluídos na análise deste relatório (25). Esses estudos, além de não corresponderem às especificações da pergunta de pesquisa orientadora deste relatório (Tabela 3), oferecem evidência com qualidade muito baixa. Essa classificação decorre do desenho observacional, alto risco de viés e evidência indireta. Uma evidência com qualidade muito baixa significa que há grande incerteza nos resultados apresentados, e qualquer estimativa de efeito pode ser alterada por estudos adicionais.

QUADRO 5. Estudos enviados por participantes da consulta pública nº 15/2019.

Identificação	Desenho
1. Vermeire (2017) (14)	Estudo observacional prospectivo sem grupo comparador
2. Dulai (2016) (19)	Estudo observacional retrospectivo baseado em registros de pacientes e sem grupo comparador
3. Narula (2018) (38)	Estudo observacional retrospectivo baseado em registros de pacientes com colite ulcerativa e sem grupo comparador
4. Crowell (2018) (39)	Estudo observacional retrospectivo baseado em registros de pacientes e sem grupo comparador
5. Ylisaukko-Oja (2018) (40)	Estudo observacional retrospectivo baseado em registros de pacientes e sem grupo comparador
6. Hoffmann (2019) (41)	Estudo observacional sem grupo comparador
7. Iborra (2018) (42)	Estudo observacional sem grupo comparador
8. D'Amico (2019) (43)	Revisão narrativa
9. Scribano (2018) (44)	Revisão narrativa
10. Sands (2017) (25)	Análise post hoc dos ECR
11. Gomollón (2017) (45)	Diretriz clínica da <i>European Crohn's and Colitis Organisation</i> (ECCO)
12. Zaltman (2017) (46)	Diretriz clínica da Associação Médica Brasileira (AMB)
13. Bohm (2018) (47)	Resumo de estudo observacional comparativo

As diretrizes clínicas da ECCO e AMB foram apresentadas na contribuição da Takeda Pharma LTDA, demandante deste pedido de incorporação. Sua contribuição foi no sentido de defender os dois subgrupos de pacientes aos quais essa proposta se destina: virgens de tratamento com biológicos e previamente falhados aos biológicos. As diretrizes recomendam o vedolizumabe como alternativa aos pacientes com DC moderada ou grave refratários a



corticosteroides e/ou anti-TNF, a partir das mesmas evidências já analisadas neste relatório (45,46).

O trabalho apresentado por Bohm e colaboradores no congresso da ECCO em 2018 (47) foi indicado pelo Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB) e pela Takeda. Trata-se de estudo de efetividade de mundo real (observacional), comparando vedolizumabe e anti-TNF a partir de pareamento por escore de propensão (*propensity score matching*), com 538 pacientes incluídos. Observou-se que pacientes em uso do vedolizumabe apresentaram taxa cumulativa de cicatrização endoscópica, em 12 meses, superior aos pacientes em uso de anti-TNF (50% vs. 41%; HR 1.67, 95% CI 1.13–2.47). Nos desfechos de remissão clínica e remissão livre de corticosteroides não houve diferença significativa entre os dois grupos (38% vs. 34%; HR 1.27, 95% CI 0.91–1.78 e 26% vs. 18%; HR 1.75, 95% CI 0.90–3.43, respectivamente). O estudo foi financiado pela Takeda Pharmaceuticals, produtora do vedolizumabe.

Adicionalmente, a Secretaria Executiva da CONITEC reavaliou a qualidade da evidência incluída no relatório, alterando a qualidade para os desfechos óbito, eventos adversos graves e infecções graves, de moderada para baixa, com base no critério de imprecisão (48).

Avaliação econômica

A argumentação econômica apresentada na consulta pública defende que sejam aferidas as consequências clínicas e econômicas da possível incorporação do vedolizumabe, conforme trecho reproduzido a seguir.

“A incorporação de uma nova possibilidade de tratamento é financeiramente mais viável do que arcar com os custos das complicações oriundas do não tratamento. Internações, cirurgias, afastamentos pelo INSS, são indiscutivelmente mais caras do que disponibilizar mais uma possibilidade de tratamento.” (Associação Nacional dos Portadores e Doenças Inflamatórias Intestinais - DII Brasil)

Em análise crítica sobre o estudo de avaliação econômica de custo-minimização apresentado pelo demandante, a Secretaria Executiva da CONITEC também considera mais adequada a realização de estudo de custo-efetividade ou custo-utilidade.

As contribuições da consulta pública indicaram três estudos científicos publicados, sendo duas revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica, indicados pelo Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil (GEDIIB), e uma avaliação econômica



completa (49–51). As revisões sistemáticas de Jean e colaboradores (2018) (51) e de Huoponen & Blom (2015) (49) não incluíram avaliações econômicas para DC que tivessem avaliado vedolizumabe como intervenção ou comparador. O estudo de Hansson-Hedblom e colaboradores (2018) (50) avaliou o custo-efetividade do ustekinumabe para DC moderada a grave na Suécia. Na população com falha prévia a anti-TNF, ustekinumabe apresentou-se mais custo-efetivo que vedolizumabe.

A Takeda Pharma manifestou-se adicionalmente sobre a proposta de preço por meio de carta, recebida pelo Ministério da Saúde sob o protocolo 075306/2019-69 em 03 de maio de 2019. A empresa argumenta que a equivalência do preço com o adalimumabe não seria adequada pois este apresenta maior volume de indicações, e portanto maior volume de compra, enquanto o vedolizumabe destina-se apenas às doenças inflamatórias intestinais.

A empresa também apresenta defesa para a utilização do infliximabe como comparador baseado em três argumentos:

- 1) Via de administração: infliximabe e vedolizumabe apresentam via de administração intravenosa, enquanto o adalimumabe utiliza administração subcutânea;
- 2) Experiência no mercado privado: observou-se que o aumento do uso do vedolizumabe ocorreu de forma concomitante à diminuição do uso do infliximabe;
- 3) Escalonamento de dose: de acordo com resumo de congresso, vedolizumabe apresenta menor necessidade de escalonamento de doses (aumento da frequência da administração do medicamento), em média, quando comparado ao infliximabe. Assim, ainda que com preço unitário semelhante, o custo total do tratamento com vedolizumabe seria potencialmente inferior ao do infliximabe.

Por fim, a empresa apresenta duas novas propostas de preço para o vedolizumabe. A primeira apresenta novo valor de frasco-ampola, de **R\$ 3.218,00**, uma diminuição de R\$ 169 em comparação ao preço proposto inicialmente (R\$ 3.387) considerando desoneração de impostos. Sem considerar escalonamento de doses, o custo do primeiro ano de tratamento, com 8 doses no total, passaria a ser de R\$ 25.744, uma diminuição de R\$ 1.354.

A segunda proposta oferece 1 frasco-ampola adicional para cada paciente iniciado com vedolizumabe no ano anterior. Assim, para cada novo paciente iniciando o tratamento com vedolizumabe no ano 1, a empresa forneceria 1 frasco-ampola adicional para o Ministério da Saúde na compra do ano 2. A empresa ressalta que a vigência das propostas apresentadas



depende da incorporação do vedolizumabe para DC tanto para pacientes virgens de biológicos quanto para os falhados aos anti-TNF.

Impacto orçamentário

As contribuições relacionadas ao impacto orçamentário também apresentaram defesa do custo do vedolizumabe diante dos possíveis desfechos clínicos, com diminuições de gastos em saúde e seguro social. Foi apresentado um estudo de impacto orçamentário, conduzido por Wilson e colaboradores (2018) (52) e financiado pela Takeda Pharmaceuticals, empresa produtora do vedolizumabe. O estudo apresenta um impacto orçamentário da inclusão do vedolizumabe em um plano de saúde hipotético, no qual sua inclusão entre as opções de primeira linha de biológicos traria economia de recursos (*cost-savings*). Além das limitações de validade externa inerentes a qualquer estudo econômico, cabe apontar que o custo anual do vedolizumabe calculado no estudo é inferior a todos os demais biológicos, com exceção apenas do biossimilar do infliximabe.

Outras contribuições

A Takeda incluiu em sua argumentação o estudo de Fróes e colaboradores (2018) (6) sobre o impacto sócio econômico da DC. Esse estudo foi incluído na seção introdutória deste relatório, reconhecendo o grande impacto da doença na capacidade laborativa do brasileiro. A Takeda também reapresentou o resumo sobre escalonamento de dose com vedolizumabe apresentado ao *United European Gastroenterology* em 2016.

8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 244 contribuições de experiência ou opinião sobre a incorporação do vedolizumabe para DC, incluindo uma contribuição da Associação do Leste Mineiro de Portadores de Doenças Inflamatórias Intestinais (ALEMDII) e as demais de pessoas físicas.

Perfil dos participantes

As contribuições sobre experiência ou opinião foram enviadas em sua maioria por pacientes e pessoas próximas a eles, caracterizados predominantemente por pessoas na faixa



etária entre 25 e 59 anos, cisgêneros, heterossexuais, autodeclarados brancos e provenientes da região sudeste do país. O perfil dos participantes como pessoas físicas está detalhado na Tabela 14.

TABELA 14. Características dos participantes da consulta pública nº 15/2019 por meio do formulário sobre experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Participante	
<i>Paciente</i>	83 (34)
<i>Familiar, amigo ou cuidador de paciente</i>	63 (26)
<i>Profissional de saúde</i>	71 (29)
<i>Interessado no tema</i>	26 (11)
Sexo	
<i>Feminino</i>	159 (65)
<i>Masculino</i>	84 (35)
Identidade de gênero	
<i>Mulher Transexual</i>	1 (1)
<i>Mulher CIS</i>	149 (61)
<i>Homem Transexual</i>	0 (0)
<i>Homem CIS</i>	81 (33)
<i>Travesti / Mulher Travesti</i>	0 (0)
<i>Outra</i>	12 (5)
Orientação sexual	
<i>Bissexual</i>	4 (2)
<i>Heterossexual</i>	231 (95)
<i>Homossexual (lésbica/gay)</i>	5 (2)
<i>Outra</i>	3 (1)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	7 (3)
<i>Branco</i>	184 (76)
<i>Indígena</i>	0 (0)
<i>Pardo</i>	47 (19)
<i>Preto</i>	5 (2)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	1 (0)
<i>18 a 24 anos</i>	24 (10)
<i>25 a 39 anos</i>	126 (52)
<i>40 a 59 anos</i>	76 (31)
<i>60 anos ou mais</i>	16 (7)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	11 (5)



<i>Nordeste</i>	33 (14)
<i>Sul</i>	32 (13)
<i>Sudeste</i>	157 (65)
<i>Centro-oeste</i>	10 (4)

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

A grande maioria dos participantes da consulta pública por meio do formulário sobre experiência e opinião discordaram da recomendação preliminar da CONITEC contra a incorporação do vedolizumabe para DC (95%, n=231). Doze contribuições (5%) apontaram concordância com a recomendação preliminar da CONITEC, mas não apresentaram conteúdo que justifique sua posição.

Contribuição da Associação do Leste Mineiro de Portadores de Doenças Inflamatórias Intestinais (ALEMDII)

Reproduz-se a seguir a contribuição encaminhada pela ALEMDII.

“A ALEMDII acompanha diversos pacientes de maneira a empoderá-los e auxiliá-los em todos os aspectos do seu tratamento. Em nossa associação existem casos de pacientes que não respondia a nenhuma terapia biológica anti-TNF e, como última opção de tratamento para evitar a cirurgia, foi prescrito tratamento com o Vedolizumabe. Sendo o medicamento a única alternativa de tratamento e não disponível no SUS, a paciente acabou judicializando e, mesmo com a liminar favorável, o governo não cumpriu a determinação judicial. A mesma foi operada perdendo o colón e reto, trazendo danos irreparáveis a qualquer pessoa, ainda mais uma jovem de 25 anos. Como associação de pacientes, pensamos nas necessidades do usuário e, deste modo, discordamos totalmente à não incorporação do Vedolizumabe para o tratamento da Doença de Crohn, pois o próprio plenário admitiu e está no relatório a informação que já sabemos e sentimos na pele: Para pacientes resistentes as terapias biológicas disponíveis no SUS, existe uma lacuna terapêutica que impede o tratamento. Lembramos ainda que os pacientes mais prejudicados pela não incorporação ao SUS do Vedolizumabe, são exatamente os de menor poder aquisitivo e que tem as maiores dificuldades de acesso ao tratamento, pois para quem tem condições de ter um plano de saúde, o Vedolizumabe e outras terapias biológicas estão no rol da ANS para quem tem Doença de Crohn. Lembramos que a doença de Crohn sem o devido tratamento leva a sequelas e danos permanentes e que estes danos e a judicialização que a não incorporação pode levar, elevarão os gastos com este paciente levando-se em conta as cirurgias, internações, afastamentos do trabalho, aposentadoria... Pensamos que estes custos deveriam também ser



levados em conta na avaliação econômica e no impacto orçamentário.”
(ALEMDII)

Aponta-se, dentre as argumentações apresentadas pela ALEMDII, que:

- 1) Não foram localizadas evidências que suportem a afirmação de que o vedolizumabe poderia evitar cirurgias. Essa informação foi confirmada por especialista médico consultado pela CONITEC;
- 2) Apesar de a saúde suplementar incluir o vedolizumabe (e outros medicamentos biológicos) no rol de procedimentos a serem cobertos por operadoras de planos de saúde, ela não garante acesso aos medicamentos corticosteroides, azatioprina e metotrexato, apresentados como primeira linha terapêutica para Doença de Crohn no SUS, por serem medicamentos de uso domiciliar;

Experiências pessoais e opiniões

Os pacientes que contribuíram na consulta pública se identificaram tanto como público alvo potencial da incorporação, quanto pacientes que já possuem acesso ao medicamento adquirido por meio do plano de saúde ou por decisão judicial. Dentre os pacientes que relataram sua experiência com o vedolizumabe, apontaram-se: diminuição de infecções e parâmetros inflamatórios, menor tempo de infusão, melhora dos sintomas e menos eventos adversos. Como efeitos negativos foram apontados: diminuição da imunidade e dificuldade de acesso.

Os participantes que apontaram seu perfil como pessoa próxima a pacientes e interessados no tema apresentaram relatos de melhora na qualidade de vida de pacientes que utilizaram o vedolizumabe, conforme trecho representativo reproduzido a seguir.

“Recebo relato de pessoas proximas do resultado que este medicamento produziu na vida delas, voltaram ao convívio social que ja nao tinham e reconquistou a qualidade de vida que tinham perdido em função dos transtornos causados pela doença.” (Interessado no tema, 61 anos, região Nordeste)

Alguns participantes centraram sua defesa da incorporação com base no direito constitucional à saúde, interpretado como obrigação do poder público em fornecer acesso a todas as terapias disponíveis.

“É muito comum, na Doença de Crohn, o paciente necessitar de uso de diferentes tipos de biológicos. É imprescindível que o governo possa oferecer o maior número de medicamentos que podem garantir a vida desse paciente. Lembrando que isso não é uma questão de custos, pois um paciente enfermo



trará custos ainda mais alto à União. Por isso, acho o parecer injusto e contrário o que prega a constituição, sendo contra o direito da vida do paciente.” (Familiar, amiga ou cuidadora de paciente, 30 anos, região Sul)

Experiência como profissional de saúde

Os profissionais de saúde com experiência de uso do vedolizumabe e demais terapias para DC ressaltaram a limitação da classe dos biológicos anti-TNF em relação aos não respondedores iniciais, aos que perdem a resposta no longo prazo e à suscetibilidade a infecções, em especial à tuberculose. Apontaram ainda que o medicamento ustequinumabe também deveria ser considerado para incorporação. Reproduz-se a seguir contribuições significativas de profissionais de saúde.

“Aproximadamente 30% dos pacientes com doença de Crohn que iniciam terapia biológica com medicamentos anti TNF (disponíveis no atual PCDT) não são respondedores primários a molécula, ou seja, não respondem ao tratamento com infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol. Nestes casos, o PCDT não nos dá outra alternativa a não ser que o paciente entre com ação judicial para conseguir novos medicamentos com outros mecanismos de ação (Vedolizumabe -inibidor da integrina ou Ustequinumabe - inibidor da interleucina 12-23). Além disto, aproximadamente 30-40% dos pacientes no longo prazo experimentam perda de resposta ao anti TNF. Nestes casos a otimização do tratamento anti TNF (contemplada pelo PCDT) consegue resgatar, no curto prazo aproximadamente 80% dos casos e no longo prazo metade dos pacientes. Nos demais, a opção que temos é trocar para outro anti TNF, de acordo com o PCDT. Entretanto, na troca, aproximadamente 40-50% dos pacientes não respondem ao outro anti TNF e desta forma ficamos com o mesmo problema: judicialização para obtenção de novas terapias, com outros mecanismos de ação, tais como o Vedolizumabe e o Ustequinumabe. Desta forma, é fundamental que a medicação seja incorporada para atender a estas necessidades. Detalhe: os medicamentos mais novos, ustequinumabe e vedolizumabe são medicamentos com perfil de segurança extremamente favorável, no que se diz respeito a eventos cardiovasculares, neoplasias, infecções, em especial a tuberculose. Tivemos, no HCRP vários casos de tuberculose em 2018, em vigência de anti TNF (um deles com óbito da mãe e do feto). As medicações ustequinumabe e vedolizumabe apresentam menor risco de desenvolvimento de tuberculose na vigência do tratamento, e desta forma, pacientes que necessitem de terapia biológica e que apresentem risco de infecção (idosos, profissionais da saúde, imunossuprimidos) deve-se evitar o anti TNF na medida do possível e usar estas novas moléculas. Último detalhe: aproximadamente 10% dos pacientes tem contraindicação para uso do anti TNF (neoplasia recente, melanoma, infarto recente, insufic. cardíaca, tuberculose, doenças neurológicas desmielinizantes, neurite ótica, esclerose múltipla, doenças hepáticas graves) e nestes casos o paciente não pode receber as medicações que estão no PCDT e entram na judicialização para



obter vedolizumabe ou ustequinumabe.” (Profissional de saúde, 40 anos, região Sudeste)

“Atualmente existe disponível apenas uma classe de medicações biológicas para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave (os anti-TNFs: infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol). Uma parcela de cerca de 20% dos pacientes (1 em cada 5) são não respondedores primários a este grupo de medicações, necessitando de medicamentos com outro mecanismo de ação. Além disso mais um percentual considerável dos respondedores tendem a perder a resposta ao longo do tempo, quando é necessária a otimização da medicação. Por vezes esta otimização pode não ser eficaz por redundância imunológica sendo novamente necessária a troca da classe da medicação. Ainda devemos considerar que no estado do Rio de Janeiro temos uma alta taxa de tuberculose, principalmente em algumas comunidades. Por mais que seja feito o rastreio adequado para tuberculose latente ou mesmo seu tratamento de acordo com o risco do paciente, há possibilidade de contato posterior. O TNF é uma das principais citocinas envolvidas no controle da TB. Seu bloqueio permite o desenvolvimento de formas graves da doença, como casos já apresentados de meningite tuberculosa e TB disseminada. A seletividade de mecanismo de ação do vedolizumabe minimiza estes risco sendo uma opção terapêutica importante para os pacientes com risco elevado de TB. Seu mecanismo de ação tb torna a droga mais segura para uso em pacientes com neoplasias ou outros quadros infecciosos. Desta forma, torna-se importante no tratamento dos pacientes com DII a disponibilidade de uma outra classe de medicações para a refratariedade terapêutica aos anti-TNFs ou como primeira escolha em casos especiais e selecionados.” (Profissional de saúde, 46 anos, região Sudeste)

Sobre as questões apresentadas pelos profissionais de saúde de que subgrupos de pacientes seriam elegíveis ao vedolizumabe e não aos anti-TNF, aponta-se que não há evidências científicas de que, apesar do mecanismo de ação diferente, o vedolizumabe apresentaria eficácia e segurança para esta população. Os estudos GEMINI 2 e 3 apresentaram como critérios de exclusão pacientes com tuberculose ativa ou latente, neoplasias, condições médicas instáveis ou não controladas, doenças neurológicas e psiquiátricas (26,27).

8.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o Plenário considerou que não foram adicionadas novas informações ou evidências científicas sobre a eficácia e segurança do vedolizumabe para doença de Crohn, permanecendo importantes incertezas sobre o desempenho comparativo do medicamento em relação aos anti-TNF. Diante



disso, não se considerou suficiente a diminuição de preço proposta pela empresa. Dessa forma, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar a recomendação inicial.

9. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 77ª reunião ordinária, no dia 08 de maio de 2019, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a não incorporação no SUS do vedolizumabe (Entyvio®) para Doença de Crohn moderada a grave.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº439/2019.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 26, DE 23 DE MAIO DE 2019

Torna pública a decisão de não incorporar o vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art.20 e art. 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde -SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

DENIZAR VIANNA ARAUJO



11. REFERÊNCIAS

1. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Sobre a Doença de Crohn [Internet]. Available from: <https://abcd.org.br/sobre-a-doenca-de-crohn/>
2. Sociedade Brasileira de Coloproctologia. Doença de Crohn [Internet]. Portal Coloproctologia. Available from: <https://portaldacoloproctologia.com.br/doencas/doenca-de-crohn/>
3. Crohn's & Colitis Foundation of America. The Facts about Inflammatory Bowel Diseases. New York, NY; 2014. 24 p.
4. World Gastroenterology Organisation. Inflammatory Bowel Disease. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines; 2015.
5. Cohen D, Bin CM, Fayh APT. Assessment of Quality of Life of patients with Inflammatory Bowel Disease residing in Southern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(3):285–9.
6. Fróes R de SB, Carvalho ATP, Carneiro AJ de V., Moreira AMH de B, Moreira JPL, Luiz RR, et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. *Eur J Heal Econ.* 2018;19(3):463–70.
7. Calixto RP, Flores C, Francesconi CF. Inflammatory bowel disease: impact on scores of quality of life, depression and anxiety in patients attending a tertiary care center in Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(3):202–7.
8. Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn. Jornada do paciente com Doença Inflamatória Intestinal. Estudo quantitativo e qualitativo sobre a vida do paciente com DII no Brasil. 2017. 1-18 p.
9. 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.* 2017;6736(17):1–10.
10. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HR de C. Incidence and Prevalence Rates of Inflammatory Bowel Diseases, in Midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(1):20–5.
11. Martins AL, Volpato RA, Zago-gomes MP. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. 2018;1–7.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Brasília, DF.: Portaria Conjunta nº 14, de 28 de novembro de 2017.; 2017.
13. Takeda Brasil. Parecer Técnico Científico: Vedolizumabe (Entyvio®) no tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave. São Paulo; 2018.
14. Vermeire S, Jr EVL, Colombel J-F, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis.* 2017;11(4):412–424.
15. Amiot A, Roblin X, Pariente MSLPJFB, Buisson A, Altwegg CSCTR. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective



- multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;1–12.
16. De Vos M, Dhooghe B, Vermeire S, Louis E, Mana F, Elewaut A, et al. Efficacy of vedolizumab for induction of clinical response and remission in patients with moderate to severe inflammatory bowel disease who failed at least two TNF antagonists. *United Eur Gastroenterol J.* 2017;1–7.
 17. Noman M, Ferrante M, Bisschops R, Hertogh G De, Broeck K Van Den, Rans K, et al. Vedolizumab Induces Long-term Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Crohn's Colitis.* 2017;1085–9.
 18. Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M, et al. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG). *Scand J Gastroenterol.* 2017;52(6–7):722–9.
 19. Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate – Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(9):1147–55.
 20. Stallmach A, Langbein C, Atreya R, Bruns T, Dignass A, Ende K, et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(11–12):1199–212.
 21. Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-horin S, Eliakim R. Vedolizumab in IBD – Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis. *J Crohn's Colitis.* 2018;12(2):245–57.
 22. Singh S, Garg SK, Pardi DS, Wang Z, Murad MH, Loftus E V. Comparative Efficacy of Biologic Therapy Biologic-Naive Patients with Crohn Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(12):1621–35.
 23. Hazlewood GS, Rezaie A, Borman M, Panaccione R, Ghosh S, Seow CH, et al. Comparative Effectiveness of Immunosuppressants and Biologics for Inducing and Maintaining Remission in Crohn's Disease: A Network Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2015;148:344–54.
 24. Moćko P, Kawalec P, Smela-lipińska B, Pilc A. Effectiveness and safety of vedolizumab for treatment of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2016;12(2):1088–96.
 25. Sands BE, Sandborn WJ, Assche G Van, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2017;23(1):97–106.
 26. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J, Sands BE. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med.* 2013;369:711–21.
 27. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor



- Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. *Gastroenterology*. 2014;147:618–27.
28. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JWD, et al. Treatment of Active Crohn's Disease With MLN0002, a Humanized Antibody to the $\alpha 4\beta 7$ Integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(12):1370–7.
 29. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec 5;5(1):210.
 30. 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 Reports*. 2016;68:1237–43.
 31. Brasil. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF.; 2014. 72 p.
 32. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(10):1291–302.
 33. CADTH. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION VEDOLIZUMAB (Entyvio — Takeda Canada Inc.): Crohn's Disease. FINAL RECOMMENDATION. 2016. p. 7.
 34. PBAC. Vedolizumab, 300mg vial; Entyvio®; Takeda Pharmaceuticals Australia. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 2016. p. 19.
 35. SMC. Scottish Medicines Consortium. Vedolizumab 300mg powder for concentrate for solution for infusion (Entyvio®). 2015;(1064/15):1–13. Available from: http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1064_15_vedolizumab_Entyvio/vedolizumab_Entyvio
 36. NICE. Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. Final appraisal determination. 2016. p. London: National Institute for Health and Care Exc.
 37. Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate–Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016 Aug [cited 2019 Apr 20];111(8):1147–55. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00000434-201608000-00021>
 38. Narula N, Peerani F, Meserve J, Kochhar G, Chaudrey K, Hartke J, et al. Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Sep 27 [cited 2019 Apr 20];113(9):1345–54. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41395-018-0162-0>
 39. Crowell KT, Tinsley A, Williams ED, Coates MD, Bobb A, Koltun WA, et al. Vedolizumab as a rescue therapy for patients with medically refractory Crohn's disease. *Color Dis* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Apr 21];20(10):905–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29673053>



40. Ylisaukko-oja T, Aaltonen J, Nuutinen H, Blomster T, Jussila A, Pajala M, et al. High treatment persistence rate and significant endoscopic healing among real-life patients treated with vedolizumab – a Finnish Nationwide Inflammatory Bowel Disease Cohort Study (FINVEDO). *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Feb 19 [cited 2019 Apr 20];53(2):158–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29258369>
41. 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* [Internet]. 2019 [cited 2019 Apr 20];37(1):33–44. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/492322>
42. Iborra M, Beltrán B, Maroto N, Navarro-Cortés P, Boscá-Watts M, Ferrer-Bradley I, et al. Vedolizumab, una opción en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal intolerantes a tiopurinas y refractarios a biológicos. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018 Nov [cited 2019 Apr 20];41(9):535–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30031573>
43. D’Amico F, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel diseases: from symptomatic control to mucosal healing. *Immunotherapy* [Internet]. 2019 May [cited 2019 Apr 20];11(7):565–75. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/imt-2018-0209>
44. Scribano ML. Vedolizumab for inflammatory bowel disease: From randomized controlled trials to real-life evidence. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 Jun 21 [cited 2019 Apr 20];24(23):2457–67. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i23/2457.htm>
45. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn’s Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *J Crohn’s Colitis*. 2017;11(1):3–25.
46. Zaltman C, Amarante H, Brenner M, Costa M, Flores C, Leal R, et al. Doença de Crohn. Tratamento com Medicamentos Biológicos. *Associação Médica Brasileira*; 2017.
47. Bohm M, Sagi S V, Fischer M, Kadire S, Tran G, Rahal M, et al. OP025 Comparative effectiveness of vedolizumab and tumour necrosis factor-antagonist therapy in Crohn’s disease: a multicentre consortium propensity score-matched analysis. *J Crohn’s Colitis*. 2018;12(supplement_1):S018–S018.
48. Guyatt GH, Kulig M, Perleth M, Langer G, Meerpohl JJ, Gartlehner G, et al. GRADE guidelines: 6. Rating the quality of evidence - Imprecision. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:1283–93.
49. Huoponen S, Blom M. A Systematic Review of the Cost-Effectiveness of Biologics for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases. *PLoS One*. 2015;10(12):1–23.
50. Hansson-Hedblom A, Almond C, Borgström F, Sly I, Enksson D, Buchholt AT, et al. Cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severe Crohn’s disease in Sweden. *Cost Eff Resour Alloc*. 2018;16:28.
51. Jean L, Audrey M, Beauchemin C. Economic Evaluations of Treatments for Inflammatory Bowel Diseases: A Literature Review. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:14.



52. Michele Wilson, Aaron Lucas, Ann Cameron, Michelle Luo. Budget Impact of Adding Vedolizumab to a Health Plan Formulary as Another First-Line Biologic Option for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Am Heal Drug Benefits*. 2018;11(5):253–62.
53. Best WR, Becketl JM, Singleton JW, Kern F. Development of a Crohn's Disease Activity Index: National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976;70(3):439–44.



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

	Linha da patologia	Linha da intervenção	Filtro para estudos econômicos
BIBLIOTECA COCHRANE PUBMED	(Crohn Disease)	(vedolizumab or Entyvio or MLN0002)	-
		("Crohn Disease"[Mesh] 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" [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.))
LILACS	("Crohn Disease" OR "Enfermedad de Crohn" OR "Doença de Crohn")	("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-Benefício" 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 Costo" 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 Cossegueros" OR "Deducibles y Cosegueros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cossegueros OR Coseguero 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 Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de



Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" 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")

CRD

(Crohn Disease)

(vedolizumab or Entyvio or MLN0002)

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



Estratégias de busca.

PUBMED

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohn's 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"[Supplementary Concept] OR "Entyvio" OR "MLN0002")

Resultado: 84 títulos

- **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

((("Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohn's 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" [Supplementary Concept] OR "Entyvio" OR "MLN0002")) AND ((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.)))

Resultado: 3 títulos

LILACS

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Crohn Disease" OR "Enfermedad de Crohn" OR "Doença de Crohn") AND ("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002")

Resultado: 0 títulos

- **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA ECONÔMICA**

("Crohn Disease" OR "Enfermedad de Crohn" OR "Doença de Crohn") AND ("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002") AND (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-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" 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 Costo" 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 "Deducibles 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 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 "Economía 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 "Control Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultados: 0 títulos

CRD

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Crohn Disease) AND (vedolizumab or Entyvio or MLN0002)

Resultados: 1 título

COCHRANE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES (REVISÕES COMPLETAS)**

(Crohn Disease) AND (vedolizumab or Entyvio or MLN0002)

Resultados: 18 títulos

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