

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

STELARA (USTECINUMAB)

Tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um biológico ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

14 JULHO 2020

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 14/07/2020

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): *Ustekinumab*

Nome do medicamento: *Stelara*

Apresentação(ões):

Concentrado para solução para perfusão, 130 mg/26 ml, registo n.º 5697222

Solução injetável, 90 mg/1 ml, registo n.º 5279070

Titular da AIM: Janssen-Cilag International N.V.

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um biológico ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Stelara (ustekinumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um biológico ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas.

A avaliação foi realizada considerando duas populações distintas no contexto terapêutico em avaliação. Na subpopulação de doentes com resposta inadequada ou intolerantes à terapêutica convencional, face aos comparadores infliximab, adalimumab, golimumab e o vedolizumab, o medicamento foi considerado equivalente na indução da remissão (outcome crítico dos critérios de avaliação de eficácia iniciais).

Na subpopulação de doentes com resposta inadequada ou intolerante à terapêutica convencional e biológica, face aos comparadores adalimumab e vedolizumab, o medicamento apresentou evidência de superioridade relativamente ao adalimumab e comparabilidade relativamente ao vedolizumab na indução da remissão (outcome crítico dos critérios de avaliação de eficácia iniciais).

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Stelara (ustecinumab) é inferior ao custo da terapêutica com Remicade (infliximab).

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A colite ulcerosa (CU) é uma doença crónica caracterizada pela inflamação difusa da mucosa do cólon e reto. Com provável etiologia multifatorial, é documentada a existência de desgranulação primária do sistema imunitário da mucosa cólica que leva a uma resposta imunológica exacerbada à microflora normal do hospedeiro.¹ Envolve o reto (proctite) e, na maioria dos casos, leva a uma morbilidade importante, com sintomas recorrentes de diarreia sanguinolenta, urgência rectal e tenesmo.

Embora a CU envolva principalmente o intestino, está associada as manifestações extra-intestinais em 25% dos doentes ao longo da sua vida², sendo as mais comuns as ulcerações orais, artropatia periférica e manifestações cutâneas como o eritema nodoso.¹ Com exceção da colangite esclerosante primária e da espondilite anquilosante, as manifestações extra-intestinais tendem a seguir o curso clínico da colite.² A CU surge em dois picos etários – entre os 15 e os 40 anos; e entre os 50 e os 80 anos,¹ com uma ligeira predominância no atingimento de homens em relação a mulheres.³

Em Portugal, estima-se que 20 mil portugueses vivem com doença inflamatória do intestino (DII), incluindo CU ou a doença de Crohn.⁴ A prevalência de DII excede os 0,3% em muitos países ocidentais, com os maiores valores de prevalência de CU relatados na Noruega (505 por 100.000) e nos EUA (286 por 100.000), onde os dados de incidência estão estabilizados ou a reduzir, ao contrário do que se verifica em países recentemente industrializados.⁵

Não estando disponíveis dados nacionais, existe uma revisão sistemática que avaliou a carga da CU na qualidade de vida, comparando os resultados do questionário SF-36® entre doentes com CU e amostras de referência correspondentes.⁶ Concluiu-se que os doentes com CU ativa experimentam uma carga

cl clinicamente significativa de doença na maioria dos aspetos da qualidade de vida. Por contraste, os doentes com CU inativa apresentam uma carga de doença insignificante e são comparáveis à população geral na maioria dos aspetos avaliados para a qualidade de vida.⁶

A gravidade da CU é classificada como ligeira, moderada ou grave; no entanto, as definições de atividade da doença podem variar dependendo do índice específico utilizado.⁷⁻⁹ Além dos parâmetros clínicos, as recomendações estratificam os pacientes numa categoria de baixo ou alto risco, avaliando o estado inflamatório para estimar o risco de sequelas a longo prazo (por exemplo, colectomia).

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

A terapêutica da CU alterou-se drasticamente nos últimos 10 anos.¹⁰ Os doentes com CU grave têm frequentemente fezes sanguinolentas (≥ 6 por dia) com dor abdominal e alteração de outros parâmetros, incluindo febre, taquicardia, anemia ou perda abrupta de peso.¹¹ Com a disponibilidade de terapêutica biológica, há menos doentes com CU moderada a grave que são tratados com tiopurinas em monoterapia (6-mercaptopurina ou azatioprina). Nestes doentes, existem opções não-esteróides que são eficazes para indução de remissão (ciclosporina, tacrolimus) ou para indução de remissão e manutenção, por exemplo os inibidores do factor de necrose tumoral α (anti-TNF α : infliximab, adalimumab e golimumab) e o vedolizumab (anticorpo monoclonal antagonista da integrina alfa-4-beta-7).¹²

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1k humano que bloqueia a atividade biológica da IL-12 e da IL-23 inibindo os recetores dessas citocinas nas células T, células natural killer e células apresentadoras de antígenos.¹³ O ustecinumab foi aprovado pela FDA e pela EMA para uso em adultos com doença de Crohn moderada a grave que falharam na terapêutica padrão (incluindo agentes anti-TNF α).¹⁴⁻¹⁶

fida

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

Sub-população	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com colite ulcerosa moderadamente a gravemente ativa que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional, ou que têm contraindicações para essas terapêuticas	Ustekinumab	Infliximab Adalimumab Golimumab Vedolizumab
Doentes adultos com colite ulcerosa moderadamente a gravemente ativa que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional e biológica, ou que têm contraindicações para essas terapêuticas	Ustekinumab	Infliximab Adalimumab Golimumab Vedolizumab

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela 2 – Medidas de Avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação	Classificação da importância
Medidas de eficácia		
Indução da remissão (resposta completa) da CU avaliada por um índice composto (por ex Pontuação de Mayo ou Pontuação de Mayo Adaptada)	9	Crítico
Manutenção da remissão (resposta completa) da CU avaliada por um índice composto (por ex Pontuação de Mayo ou Pontuação de Mayo Adaptada)	8	Crítico
Indução de resposta parcial da CU avaliada por um índice composto (por ex Pontuação de Mayo ou Pontuação de Mayo Adaptada)	6	Importante
Remissão endoscópica (cicatrização da mucosa)	6	Importante
Normalização histológica	6	Importante
Melhoria da qualidade de vida avaliada através de escalas validadas	9	Crítico
Redução da corticoterapia nos doentes medicados com corticoide	6	Importante

Taxa de hospitalização por colite ulcerosa	8	Crítico
Medidas de Segurança		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Eventos adversos graves	8	Crítico
Eventos adversos que levaram a descontinuação	7	Crítico
Infeções oportunistas	7	Crítico
Mortalidade	9	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação

- Estudo UNIFI ⁽¹⁷⁾
- NMA realizada pela empresa ⁽¹⁸⁾
- Relatório de avaliação da EUnetHTA ⁽¹⁹⁾

Lista de estudos excluídos da avaliação

- Estudo UNIFI ⁽¹⁷⁾

Estudo randomizado, de dupla ocultação, multicêntrico, controlado por placebo, de eficácia e segurança do ustecinumab para o tratamento da colite ulcerosa (CU) moderada a grave em doentes intolerantes ou após falência das terapêuticas convencionais ou biológicos.

Este estudo não foi considerado adequado uma vez que não efetua a comparação do ustecinumab com nenhum dos comparadores definidos para esta avaliação.

Estudos incluídos na análise

NMA realizada pela empresa e Relatório de Avaliação da EUnetHTA ^(18,19)

Objetivo

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia comparativa do ustecinumab na CU moderada a grave em doentes intolerantes ou após falência das terapêuticas convencionais ou biológicos.

Revisão sistemática da literatura

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura com identificação de todos os estudos randomizados de eficácia e segurança da CU moderada a grave em doentes intolerantes ou após falência das terapêuticas convencionais ou biológicos, incluindo as seguintes opções terapêuticas: ustecinumab, infliximab, adalimumab, golimumab, tofacitinib e vedolizumab.

Os estudos encontrados foram incluídos na NMA realizada.

Estudos incluídos na NMA

A tabela 3 mostra os estudos incluídos na NMA e quando foram incluídos.

Tabela 3 – estudos incluídos na NMA

Trial	Comparators	Included in NMAs	
		Induction NMA	1-year NMA
OCTAVE Induction 1 [51] OCTAVE Induction 2 [51] OCTAVE 1 and 2 combined [51]	Induction: PBO TOC 10 mg BID	✓	✓
OCTAVE Sustain [51]	Maintenance: PBO TOC 5 mg BID TOC 10 mg BID		✓
PURSUIT-SC (phase 2) [55] PURSUIT-SC (phase 3) [55]	Induction: PBO GOL 200/100 mg	✓	✓
PURSUIT-M [55]	Maintenance: PBO-PBO GOL 100 mg q4w GOL 50 mg q4w		✓
ULTRA 1 [52]	Induction: PBO ADA 160/80 mg Maintenance: ADA 160/80 mg	✓	
ULTRA 2 [53]	Induction: PBO ADA 160/80/40 mg Maintenance: PBO ADA 40 mg EOW	✓	✓
GEMINI 1 [57]	Induction: PBO VDZ 300 mg Maintenance: PBO VDZ 300 mg q8w VDZ 300 mg q4w	✓	✓
NTC00787202 [4]	Induction: PBO TOC 10 mg BID	✓	
ACT 1 [49]	Induction: PBO IFX 5 mg IFX 10 mg Maintenance: PBO IFX 5mg q8w IFX 10mg q8w	✓	✓
ACT 2 [49]	Induction: PBO IFX 5 mg IFX 10 mg Maintenance: PBO IFX 5 mg q8w IFX 10mg q8w	✓	
Probert et al. [3]	Induction: PBO IFX 5 mg	✓	

Trial	Comparators	Included in NMAs	
		Induction NMA	1-year NMA
UNIFI [60,61]	Induction: PBO UST 130 mg UST 6 mg/kg Maintenance: PBO UST 90 mg SC q8w UST 90 mg SC q12w	✓	✓
Suzuki et al. [1]	Induction: PBO ADA 160/80 mg ADA 80/40 mg Maintenance: PBO ADA 40 mg EOW	✓ (SA)	✓ (SA)
Japic CTI060297 [48]	Induction: PBO IFX 5 mg	✓ (SA)	
Jiang et al [2]	Induction: PBO IFX 5 mg	✓ (SA)	
VARSITY [54]	Induction: ADA 160/80/40 mg VDZ 300 mg Maintenance: ADA 40 mg EOW VDZ 300 mg q8w		✓
NCT02039505 [59]	Induction: PBO VDZ 300 mg	✓ (SA)	

Abbreviations: ADA = adalimumab; BID = twice daily; EOW = every other week; GOL = golimumab; IFX = infliximab; PBO = placebo; qXw = every X weeks; TOC = tofacitinib; UST = ustekinumab; VDZ = vedolizumab; SA = included in the sensitivity analysis with Asian populations only; SC = subcutaneous.

Outcomes incluídos na NMA

Os outcomes de eficácia incluídos na NMA foram os seguintes (tabela 4):

Tabela 4 – Definição dos outcomes incluídos na NMA

- Clinical response** was defined as a reduction in Mayo score of ≥ 3 points and $\geq 30\%$ from the baseline score, with a decrease of ≥ 1 point on the rectal bleeding subscale or an absolute rectal bleeding score of 0 or 1.
- Clinical remission** was most commonly defined as a Mayo score of ≤ 2 points, with no individual subscore > 1 at the assessment time point. There were some discrepancies in the definition used in the following trials:
 - OCTAVE-I 1, OCTAVE-I 2 and OCTAVE-S [51] defined remission as a full Mayo score of ≤ 2 with no subscore > 1 and a rectal bleeding subscore of 0.
 - Probert et al. [3] used a different scoring system, namely the Ulcerative Colitis Symptom Score (USCC), with a score of ≤ 2 defining the clinical remission.
- Mucosal healing** was defined as achieving a Mayo endoscopy score of 0 or 1 across the studies.

A EUnetHTA notou que a empresa não apresentou uma explicação adequada para a exclusão dos restantes outcomes de eficácia da NMA.

Os outcomes de segurança avaliados foram os eventos adversos, eventos adversos graves, infeções e infeções graves.

Os outcomes de segurança foram avaliados apenas na fase de indução através de NMA, não sendo possível por questões metodológicas a realização de uma NMA para a fase de manutenção. Também não foi possível apresentar uma análise comparativa por NMA dos outcomes de segurança para o grupo de doentes intolerantes ou com resposta inadequada às terapêuticas clássicas e para o grupo de doentes intolerantes ou com resposta inadequada a biológicos.

Risco de viés

A tabela 5 mostra o risco de viés dos estudos incluídos na NMA.

Tabela 5 – Risco de viés.

Study reference/ID	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)*	Blinding of outcome assessment (detection bias)**	Incomplete outcome data addressed (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other potential sources of bias
UNIFI [60,61]	L	L	L	L	L	L	L	L
ULTRA 1 Induction [82]	L	L	L	U ²	U ²	L	U ³	L
ULTRA 1 Maintenance [52]	H ¹	H ¹	H ¹	H ¹	H ¹	L	L	Patients switched to open-label adalimumab after completing the placebo-controlled induction period at week 8
ULTRA 2 [53]	L	L	L	U ²	U ²	L	L	L
NCT00853099 [1]	L	L	U ³	U ²	U ²	L	U ³	L
Jiang et al [2]	L	L	L	L	L	U ²	L	L
Probert et al [3]	L	U ³	L	U ²	U ²	L	L	Open-label IFX given to patients at 6 weeks for those continuing to receive active therapy in maintenance
Japic CT1060297 [48]	L	L	L	L	L	U ³	L	L
ACT 1 and 2 [49]	L	L	L	U ²	U ²	H ⁴	L	L
PURSUIT-M [55]	L	L	U ³	U ²	U ²	L	L	L
PURSUIT-SC [55]	L	L	U ³	U ²	U ²	L	L	L
NCT00787202 [4]	L	L	L	L	L	L	L	L
OCTAVE (I1, I2 and S) [51]	L	L	L	L	L	L (H in S trial) ⁵	L	L
GEMINI 1 [57]	L	L	L	U ²	U ²	L	L	Open-label vedolizumab arm included in addition to the re-randomised

								arm to provide sufficient patient numbers for entering maintenance
NCT02039505 [59]	L	L	L	L	L	L	L	Includes open-label cohort 2 that received vedolizumab in addition to the randomised cohort
VARSITY [54]	U ²	U ²	L	L	L	U ²	U ²	Only conference presentation available

Abbreviations: L = Low risk of bias (RoB); U = unclear RoB; H = high RoB; IFX = infliximab.
Notes: * For self-reported outcomes including pain, function and global assessment. ** For assessor-reported outcomes. ¹ Open-label follow-up of a phase 3, randomised, placebo-controlled 8-week induction trial evaluating the efficacy and safety of adalimumab for maintenance of clinical remission for patients with moderately to severely active ulcerative colitis. Results at 52 weeks are reported. Patients who completed the induction phase were eligible to continue in the follow-up phase of the study. ² Not described in the methods or results sections. ³ Methods not described or further details not provided. ⁴ Intention to treat reported but >50% in placebo and >30% in IFX 5 and 10 mg arms did not complete. ⁵ Discontinuation rates differed between placebo (73.2%), tofacitinib 5 mg (43.9%) and tofacitinib 10 mg (35.7%); the main reason for discontinuation was lack of clinical response (66.7%; 35.4%; 27.0%); few discontinued due to adverse events (<5% in each arm).

NMA da fase de indução da população sem exposição a biológicos

A figura 1 mostra a rede criada para a resposta clínica da fase de indução da população sem exposição a biológicos.

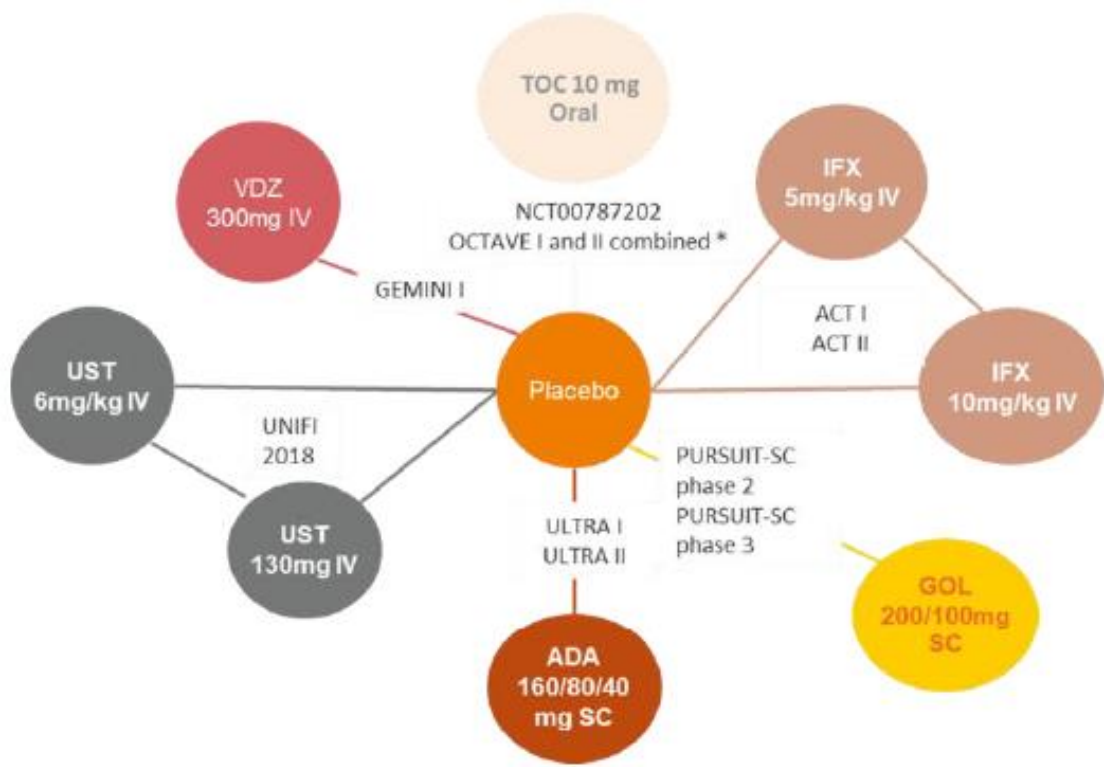


Figura 1 – Rede criada para a resposta clínica

Stelara (Ustekinumab)

A tabela 6 mostra os OR e os intervalos de credibilidade (IC) da análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a resposta clínica.

Tabela 6 - Análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a resposta clínica da fase de indução da população sem exposição a biológicos.

Treatment	Median OR (Crl)	
	Ustekinumab 130 mg vs.	Ustekinumab 6 mg/kg vs.
Infliximab 5 mg/kg	0.61 (0.33–1.10); Pr = 5%	0.89 (0.49–1.63); Pr = 36%
Infliximab 10 mg/kg	0.65 (0.36–1.19); Pr = 8%	0.96 (0.53–1.76); Pr = 45%
Ustekinumab 6 mg/kg	0.68 (0.43–1.08); Pr = 5%	–
Vedolizumab 300 mg	0.78 (0.36–1.68); Pr = 26%	1.14 (0.52–2.47); Pr = 63%
Tofacitinib 10 mg	0.92 (0.50–1.71); Pr = 40%	1.36 (0.74–2.53); Pr = 84%
Ustekinumab 130 mg	–	1.47 (0.93–2.34); Pr = 95%
Golimumab 200/100 mg	1.09 (0.61–1.93); Pr = 61%	1.60 (0.90–2.84); Pr = 95%
Adalimumab 160/80 mg	1.32 (0.75–2.33); Pr = 83%	1.94 (1.10–3.45); Pr = 99%
Placebo	2.49 (1.58–3.96); Pr = 100%	3.66 (2.31–5.88); Pr = 100%

Abbreviations: Crl = credible interval; OR = odds ratio; NBF = nonbiologic failure; Pr = Bayesian probability of ustekinumab being better than the comparator.

A figura 2 mostra a rede criada para a remissão clínica da fase de indução da população sem exposição a biológicos.

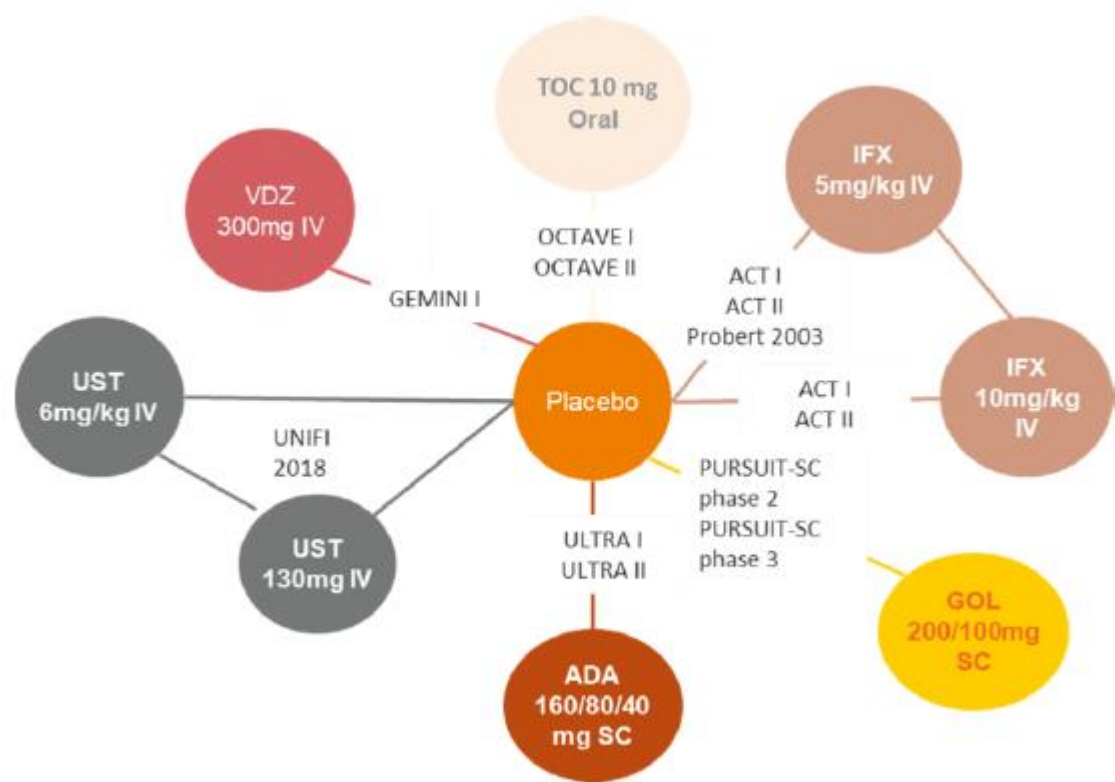


Figura 2 – Rede criada para a remissão clínica.

A tabela 7 mostra os OR e os IC da análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a remissão clínica.

Tabela 7 - Análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a remissão clínica da fase de indução da população sem exposição a biológicos.

Treatment	Median OR (Crl)	
	Ustekinumab 130 mg vs.	Ustekinumab 6 mg/kg vs.
Infliximab 5 mg/kg	0.54 (0.24–1.22); Pr = 7%	0.489 (0.22–1.14); Pr = 5%
Vedolizumab 300 mg	0.52 (0.14; 1.70); Pr = 14%	0.48 (0.13–1.58); Pr = 12%
Infliximab 10 mg/kg	0.70 (0.31–1.62); Pr = 20%	0.64 (0.28–1.48); Pr = 15%
Golimumab 200/100 mg	0.80 (0.34–1.93); Pr = 31%	0.74 (0.31–1.78); Pr = 25%
Tofacitinib 10 mg	0.98 (0.38–2.42); Pr = 48%	0.90 (0.35–2.24); Pr = 41%
Ustekinumab 130 mg	–	1.47 (0.44–4.93); Pr = 39%
Ustekinumab 6 mg/kg	1.09 (0.62–1.92); Pr = 61%	–
Adalimumab 160/80 mg	1.08 (0.47–2.49); Pr = 57%	0.99 (0.43–2.30); Pr = 49%
Placebo	2.38 (1.24–4.78); Pr = 100%	2.19 (1.14–4.39] , Pr = 99%

Abbreviations: Crl = credible interval; OR = odds ratio; NBF = nonbiologic failure; Pr = Bayesian probability of ustekinumab being better than the comparator.

A figura 3 mostra a rede criada para a cura da mucosa da fase de indução da população sem exposição a biológicos.

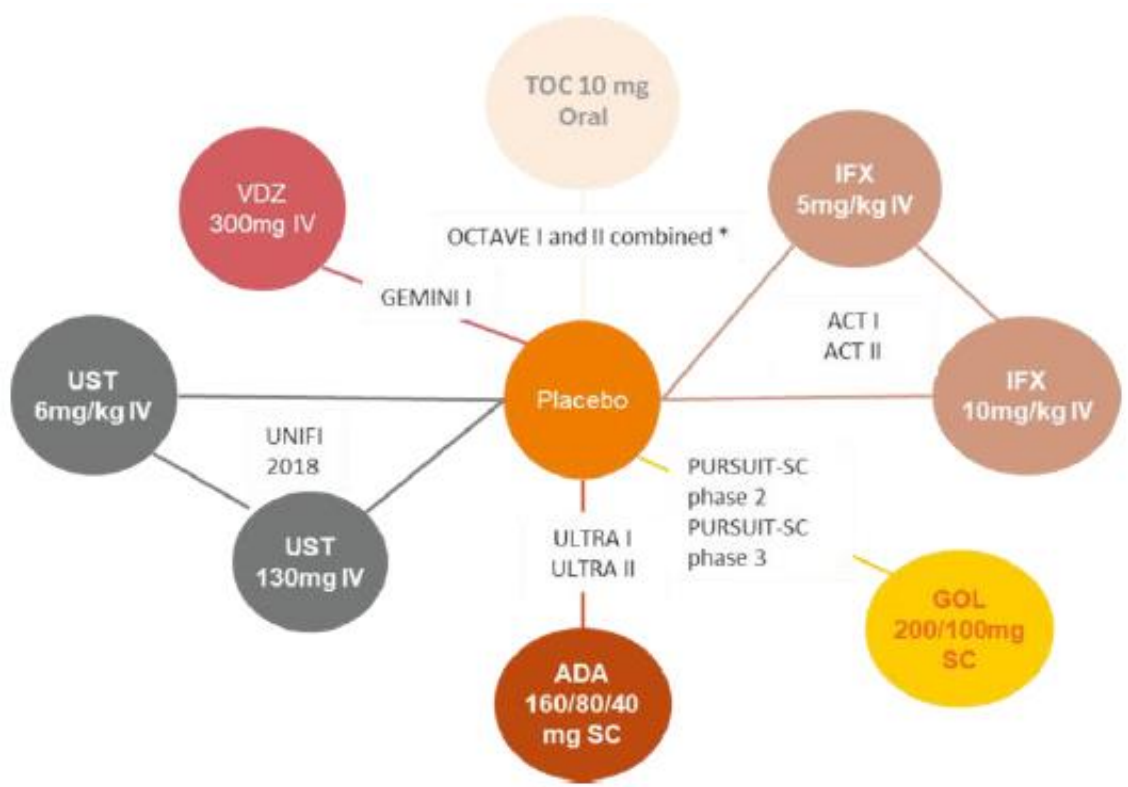


Figura 3 – Rede criada para a cura da mucosa.

A tabela 8 mostra os OR e os IC da análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a cura da mucosa.

Tabela 8 - Análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a cura da mucosa da fase de indução da população sem exposição a biológicos.

Treatment	Median OR [CrI]	
	Ustekinumab 130 mg vs.	Ustekinumab 6 mg/kg vs.
Infliximab 5 mg/kg	0.61 (0.32–1.15); Pr = 6%	0.57 (0.30–1.10); Pr = 5%
Infliximab 10 mg/kg	0.63 (0.33–1.20); Pr = 8%	0.59 (0.32–1.13); Pr = 6%
Vedolizumab 300 mg	0.68 (0.30–1.52); Pr = 17%	0.64 (0.29–1.45); Pr = 14%
Tofacitinib 10 mg	0.90 (0.44–1.81); Pr = 38%	0.85 (0.41–1.72); Pr = 32%
Ustekinumab 130 mg	–	0.94 (0.59–1.52); Pr = 41%
Ustekinumab 6 mg/kg	1.06 (0.66–1.70); Pr = 59%	–
Golimumab 200/100 mg	1.12 (0.60–2.09); Pr = 64%	1.06 (0.57–1.98); Pr = 57%
Adalimumab 160/80 mg	1.33 (0.72–2.49); Pr = 82%	1.26 (0.68–2.35); Pr = 77%
Placebo	2.01 (1.22–3.40); Pr = 100%	1.90 (1.15–3.20); Pr = 99%

Abbreviations: CrI = credible interval; OR = odds ratio; NBF = nonbiologic failure; Pr = Bayesian probability of ustekinumab being better than the comparator.

NMA da fase de indução da população com exposição a biológicos

A figura 4 mostra a rede criada para a resposta clínica da fase de indução da população com exposição a biológicos.

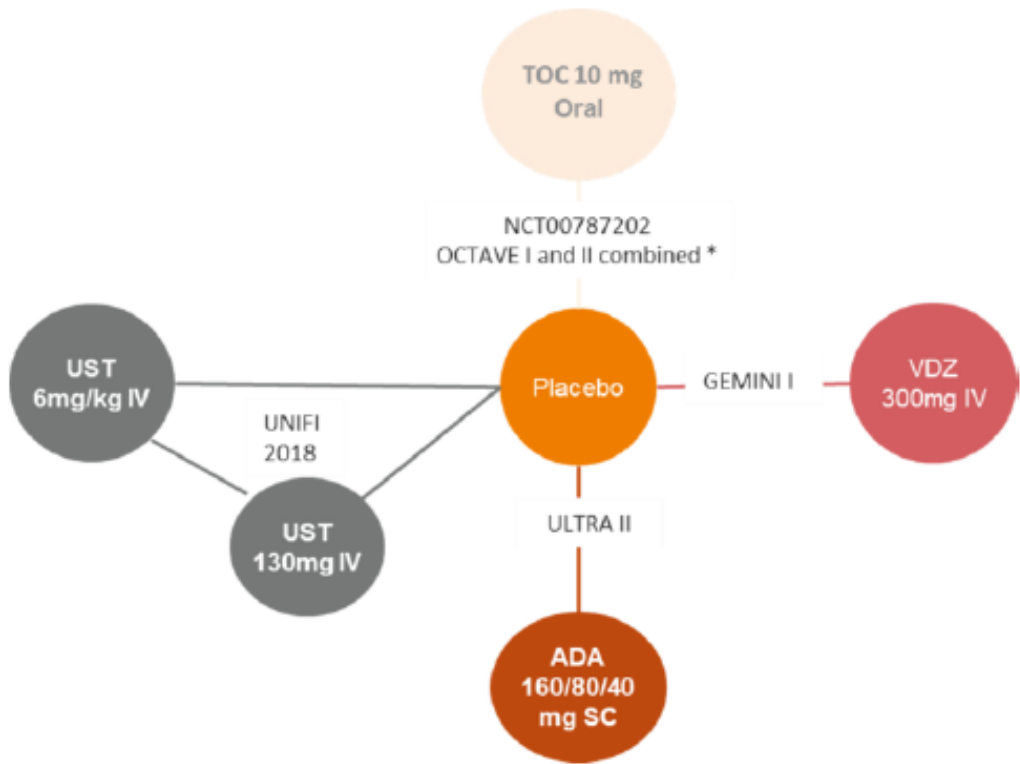


Figura 4 – Rede criada para a resposta clínica

A tabela 9 mostra os OR e os intervalos de credibilidade (IC) da análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a resposta clínica.

Tabela 9 - Análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a resposta clínica da fase de indução da população com exposição a biológicos.

Treatment*	Median OR (CrI)	
	Ustekinumab 130 mg vs.	Ustekinumab 6 mg/kg vs.
Ustekinumab 6 mg/kg	0.61 (0.40–0.95); Pr = 1%	–
Tofacitinib 10 mg	0.64 (0.34–1.21); Pr = 8%	1.05 (0.55–1.98); Pr = 56%
Vedolizumab 300 mg	0.87 (0.35–2.11); Pr = 38%	1.43 (0.58–3.43); Pr = 78%
Ustekinumab 130 mg	–	1.63 (1.06–2.52); Pr = 99%
Adalimumab 160/80 mg	1.52 [0.71–3.25]; Pr = 86%	2.48 (1.17–5.31); Pr = 99%
Placebo	2.20 (1.39–3.53); Pr = 100%	3.58 (2.27–5.74); Pr = 100%

Abbreviations: CrI = credible interval; Pr = Bayesian probability of ustekinumab being better than the comparator; OR = odds ratio (OR >1 indicates greater odds of a response with ustekinumab than with the comparator, suggesting that ustekinumab performs better). Treatments are ordered by SUCRA values from most to least favourable.

A figura 5 mostra a rede criada para a remissão clínica da fase de indução da população com exposição a biológicos.

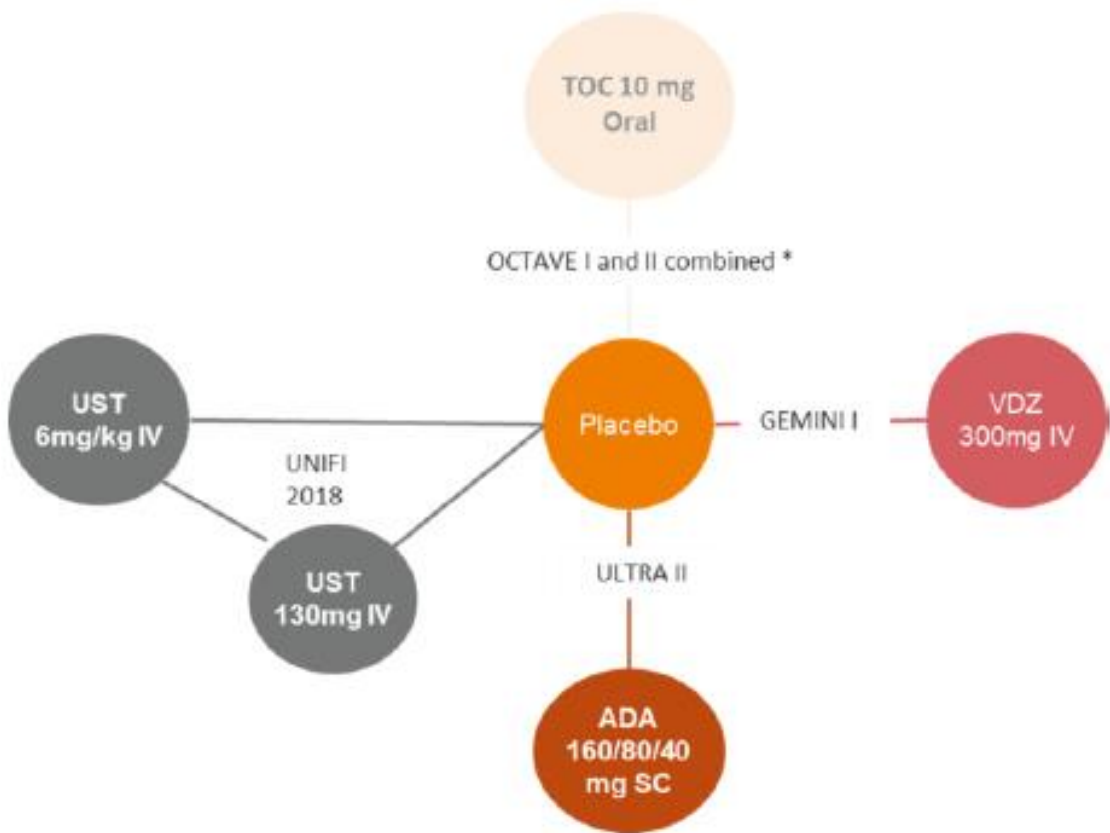


Figura 5 – Rede criada para a remissão clínica.

A tabela 10 mostra os OR e os IC da análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a remissão clínica.

Tabela 10 - Análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a remissão clínica da fase de indução da população com exposição a biológicos.

Treatment*	Median OR (CrI)	
	Ustekinumab 130 mg vs.	Ustekinumab 6 mg/kg vs.
Tofacitinib 10 mg	0.54 (0.02–7.18); Pr = 32%	0.59 [0.02–7.92]; Pr = 35%
Ustekinumab 6 mg/kg	0.90 (0.46–1.76); Pr = 38%	–
Ustekinumab 130 mg	–	1.11 (0.57–2.17); Pr = 62%
Vedolizumab 300 mg	3.27 (0.29–36.81); Pr = 84%	3.60 (0.32–40.71); Pr = 86%
Adalimumab 160/80 mg	9.01 (1.58–80.08); Pr = 99%	9.97 (1.77–88.37); Pr = 100%
Placebo	12.12 (3.24–86.24); Pr = 100%	13.41 (3.62–94.58); Pr = 100%

Abbreviations: CrI = credible interval; Pr = Bayesian probability of ustekinumab being better than the comparator; OR = odds ratio (OR >1 indicates greater odds of a response with ustekinumab than with the comparator, suggesting that ustekinumab performs better). Treatments are ordered by SUCRA values from most to least favourable.

A figura 6 mostra a rede criada para a cura da mucosa da fase de indução da população com exposição a biológicos.

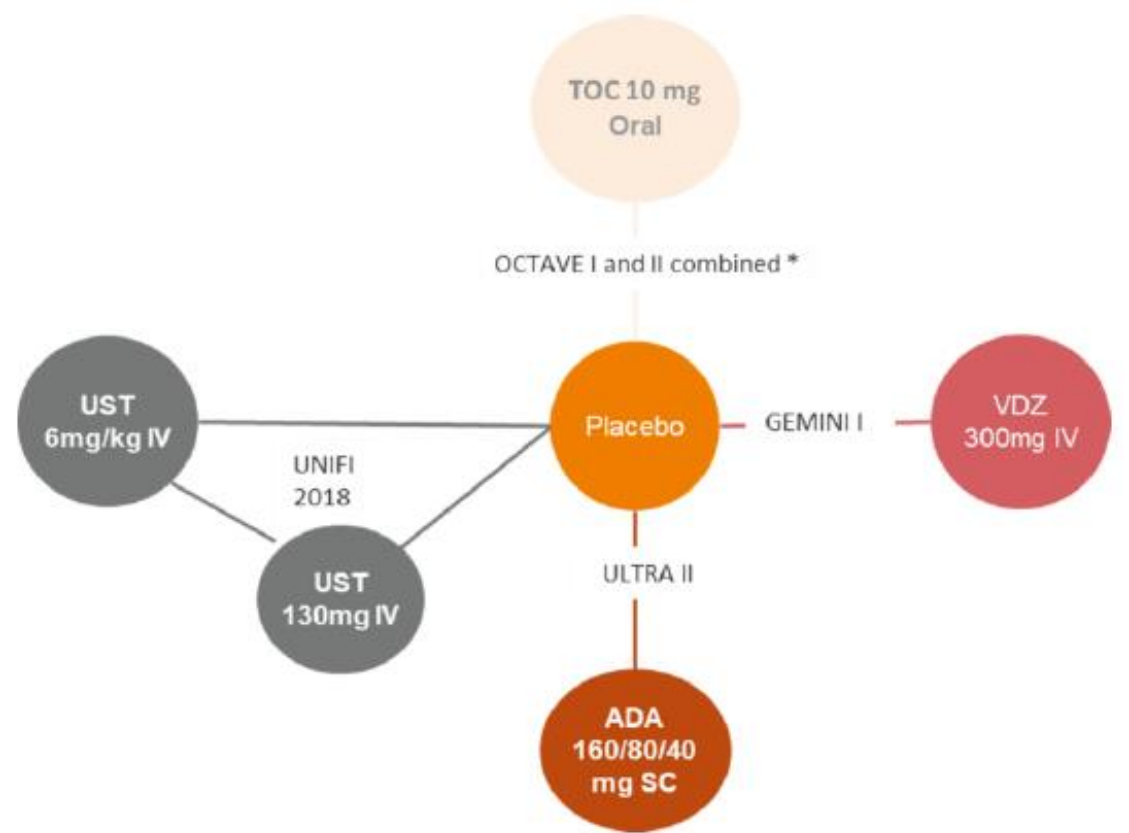


Figura 6 – Rede criada para a cura da mucosa.

A tabela 11 mostra os OR e os IC da análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a cura da mucosa.

Tabela 11 - Análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a cura da mucosa da fase de indução da população com exposição a biológicos.

Treatment*	Median OR [CrI]	
	Ustekinumab 130 mg vs.	Ustekinumab 6 mg/kg vs.
Tofacitinib 10 mg	0.73 (0.24–2.07); Pr = 28%	0.87 (0.29–2.46); Pr = 40%
Ustekinumab 6 mg/kg	0.84 (0.48–1.44); Pr = 26%	
Ustekinumab 130 mg		1.20 (0.69–2.08); Pr = 74%
Vedolizumab 300 mg	1.83 (0.63–5.40); Pr = 86%	2.19 (0.76–6.41); Pr = 93%
Adalimumab 160/80 mg	2.85 (1.10–7.68); Pr = 98%	3.42 (1.33–9.12); Pr = 99%
Placebo	3.12 (1.53–6.78); Pr = 100%	3.73 (1.86–8.04); Pr = 100%

Abbreviations: CrI = credible interval; Pr = Bayesian probability of ustekinumab being better than the comparator; OR = odds ratio (OR >1 indicates greater odds of a response with ustekinumab than with the comparator, suggesting that ustekinumab performs better). Treatments are ordered by SUCRA values from most to least favourable.

NMA da fase de manutenção da população sem exposição a biológicos

A figura 7 mostra a rede criada para a resposta clínica da fase de manutenção da população sem exposição a biológicos.

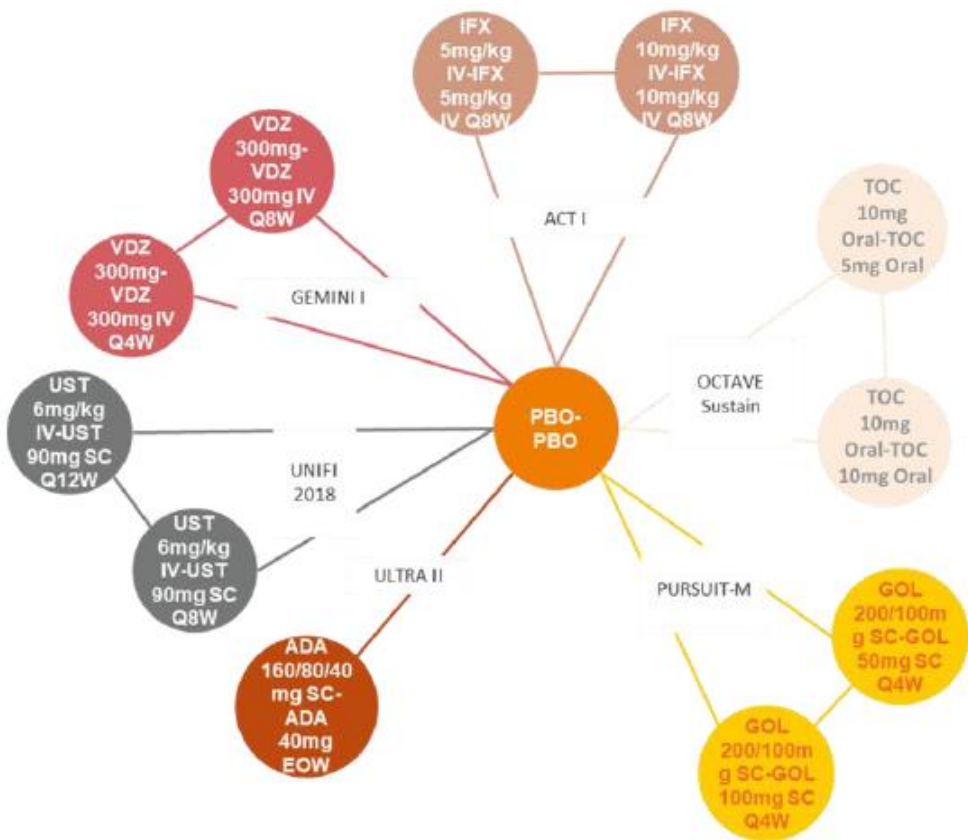


Figura 7 – Rede criada para a resposta clínica

A tabela 12 mostra os OR e os intervalos de credibilidade (IC) da análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a resposta clínica, analisado com as dosagens agrupadas, justificado pela empresa pela ausência de diferença de eficácia das dosagens, mas considerado que reduz a confiança do resultado na análise da EUnetHTA.

Tabela 12 - Análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores da fase de manutenção da população sem exposição a biológicos, com análise agrupada das dosagens.

Treatment	Median OR (CrI) for UST 6 mg/kg → UST 90 mg pooled		
	Clinical response	Clinical remission	Mucosal healing
Placebo – Placebo	8.70 (5.03–15.40); Pr = 100%	5.11 (2.83–9.52); Pr = 100%	5.57 (3.19–9.92); Pr = 100%
Infliximab pooled – Infliximab pooled	2.62 (1.22–5.60); Pr = 99.31%	1.89 (0.83–4.29); Pr = 93.59%	1.43 (0.66–3.09); Pr = 81.59%
Adalimumab 160/80/40mg – Adalimumab 40mg EOW	4.76 (2.25–10.16); Pr = 100%	2.43 (1.10–5.42); Pr = 98.59%	2.91 (1.33–6.39); Pr = 99.62%
Golimumab 200/100mg – Golimumab pooled	3.76 (1.90–7.57); Pr = 99.99%	2.40 (1.13–5.22); Pr = 98.84%	2.79 (1.39–5.69); Pr = 99.81%
Tofacitinib 10mg - Tofacitinib pooled	2.27 (1.06–4.86); Pr = 98.21%	1.51 (0.64–3.51); Pr = 82.97%	1.94 (0.88–4.25); Pr = 95.11%
Vedolizumab 300mg – Vedolizumab 300mg q8w	1.93 (0.75–4.82); Pr = 91.45%	1.47 (0.65–3.33); Pr = 82.38%	1.60 (0.69–3.77); Pr = 86.24%

Abbreviations: CrI = credible interval; EOW = every other week; Pr = Bayesian probability of ustekinumab being better than the comparator; OR = odds ratio (OR > 1 indicates higher odds of a response with ustekinumab than with the comparator, suggesting that ustekinumab performs better); q8w = every 8 weeks.

A figura 8 mostra a rede criada para a remissão clínica da fase de manutenção da população sem exposição a biológicos.

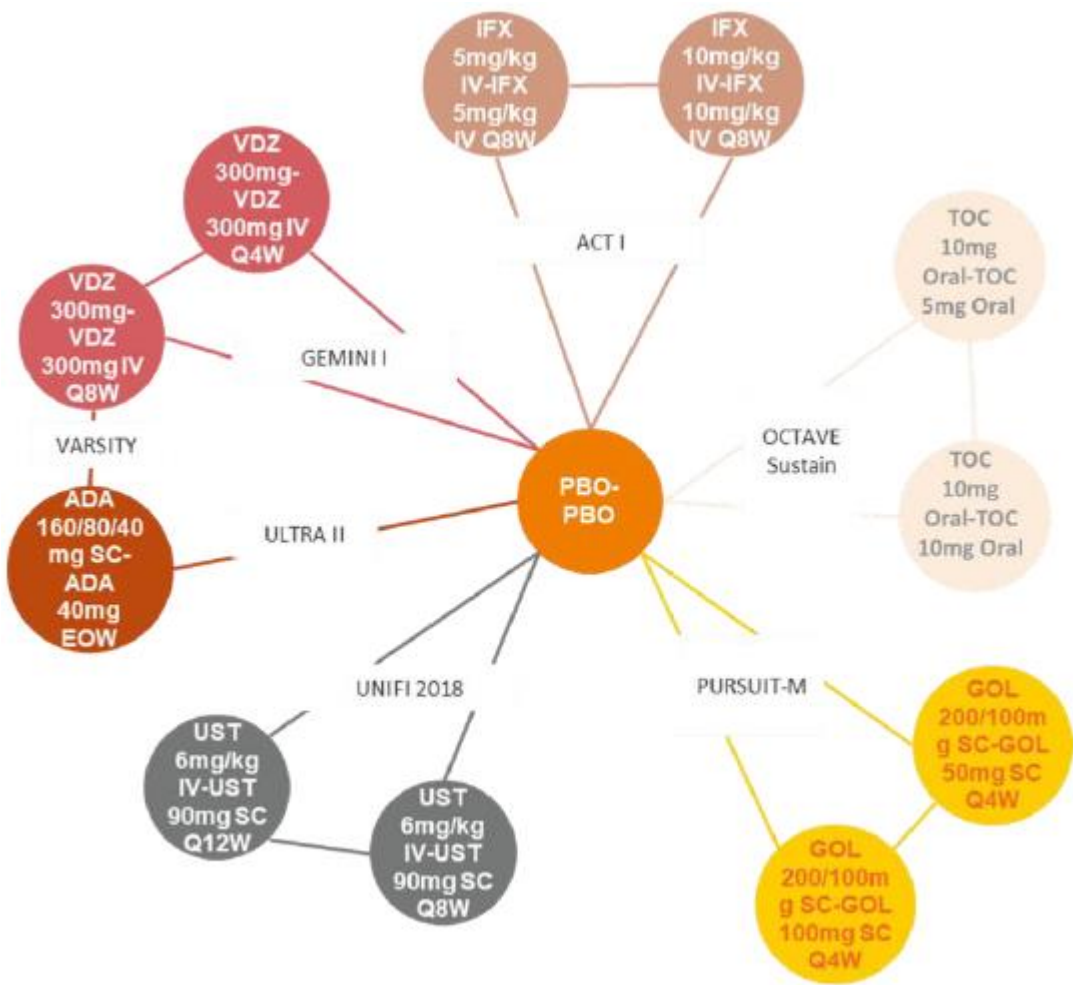


Figura 8 – Rede criada para a remissão clínica.

A tabela 12 mostra os OR e os IC da análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a remissão clínica com análise agrupada das dosagens.

A figura 9 mostra a rede criada para a cura da mucosa da fase de manutenção da população sem exposição a biológicos.

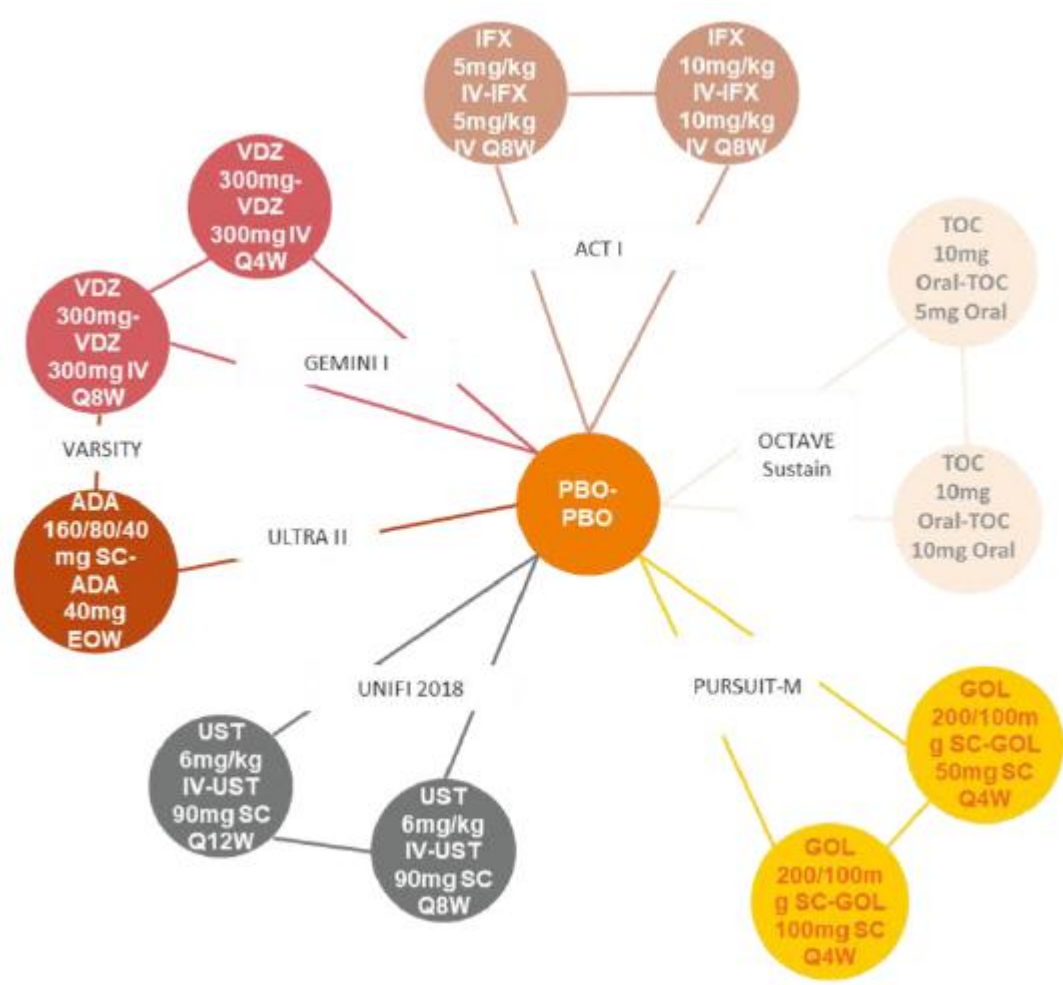


Figura 9 – Rede criada para a cura da mucosa.

A tabela 12 mostra os OR e os IC da análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a cura da mucosa com análise agrupada das dosagens.

NMA da fase de manutenção da população com exposição a biológicos

A figura 10 mostra a rede criada para a resposta clínica da fase de manutenção da população com exposição a biológicos.

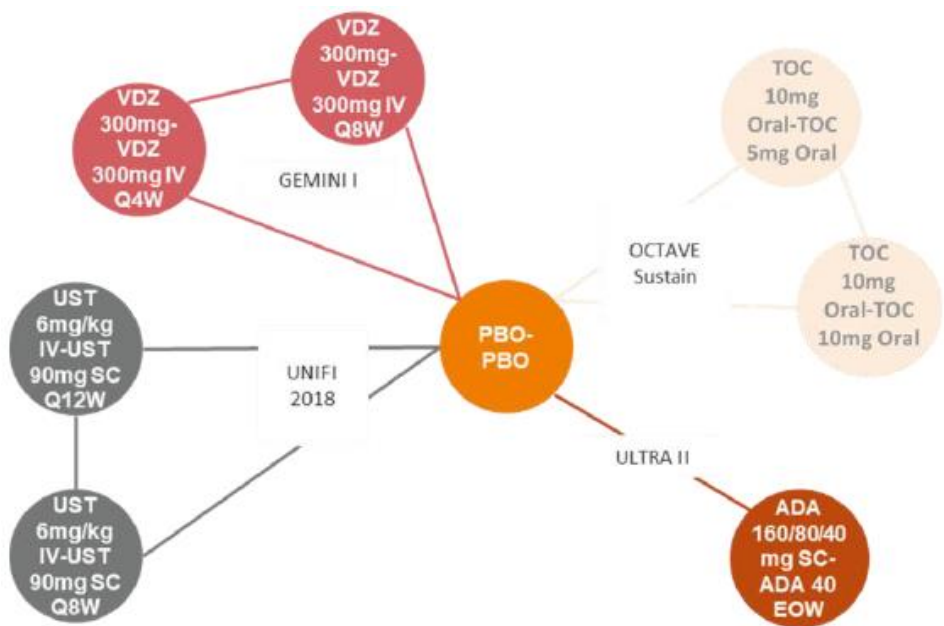


Figura 10 – Rede criada para a resposta clínica

A tabela 13 mostra os OR e os intervalos de credibilidade (IC) da análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a resposta clínica.

Tabela 13 - Análise comparativa da resposta clínica do ustecinumab com os restantes comparadores da fase de manutenção da população com exposição a biológicos, sem análise agrupada das dosagens.

Treatment sequence	Median OR (CrI)	
	UST 6mg/kg → UST 90mg q8w for IRs and INRs vs.	UST 6 mg/kg → UST 90 mg q12w for IRs + UST 90 mg q8w for INRs vs.
Placebo → placebo	4.83 (2.56–9.25); Pr = 100%	4.82 (2.28–10.30); Pr = 100%
VDZ 300 mg → VDZ 300 mg q8w for IRs + VDZ 300 mg q4w for INRs	1.76 (0.51–6.00); Pr = 81.45%	1.75 (0.48–6.35); Pr = 80.04%
VDZ 300 mg → VDZ 300 mg q4w for IRs and INRs	1.89 (0.53–6.69); Pr = 83.94%	1.88 (0.50–7.06); Pr = 82.54%
ADA 160/80/40 mg → ADA 40 mg EOW	2.03 (0.70–5.72); Pr = 90.52%	2.02 (0.65–6.14); Pr = 88.85%
TOC 10 mg → TOC 5mg for IRs + TOC 10 mg for INRs	1.66 (0.69–3.94); Pr = 87.24%	1.65 (0.63–4.28); Pr = 84.72%
TOC 10 mg → TOC 10 mg for IRs and INRs	1.21 (0.51–2.83); Pr = 66.49%	1.20 (0.46–3.08); Pr = 64.70%
UST 6 mg/kg → UST 90 mg q12w for IRs + UST 90 mg q8w for INRs	1.00 (0.45–2.25); Pr = 50.38%	–
UST 6 mg/kg → UST 90 mg q8w for IRs and INRs	–	1.00 (0.44– 2.23); Pr = 49.62%

Abbreviations: CrI = credible interval; Pr = Bayesian probability of ustekinumab being better than the comparator; OR = odds ratio (OR >1 indicates a higher likelihood of response with ustekinumab than with the comparator, suggesting that ustekinumab performs better); Pr = Bayesian probability of ustekinumab performing better than the comparator; INR = induction non-responder; IR = induction responder; ADA = adalimumab; EOW = every other week; GOL = golimumab; IFX = infliximab; IV = intravenous; qXw = every X weeks; SC = subcutaneous; TOC = tofacitinib; UST = ustekinumab; VDZ = vedolizumab.

A figura 11 mostra a rede criada para a remissão clínica da fase de manutenção da população com exposição a biológicos.

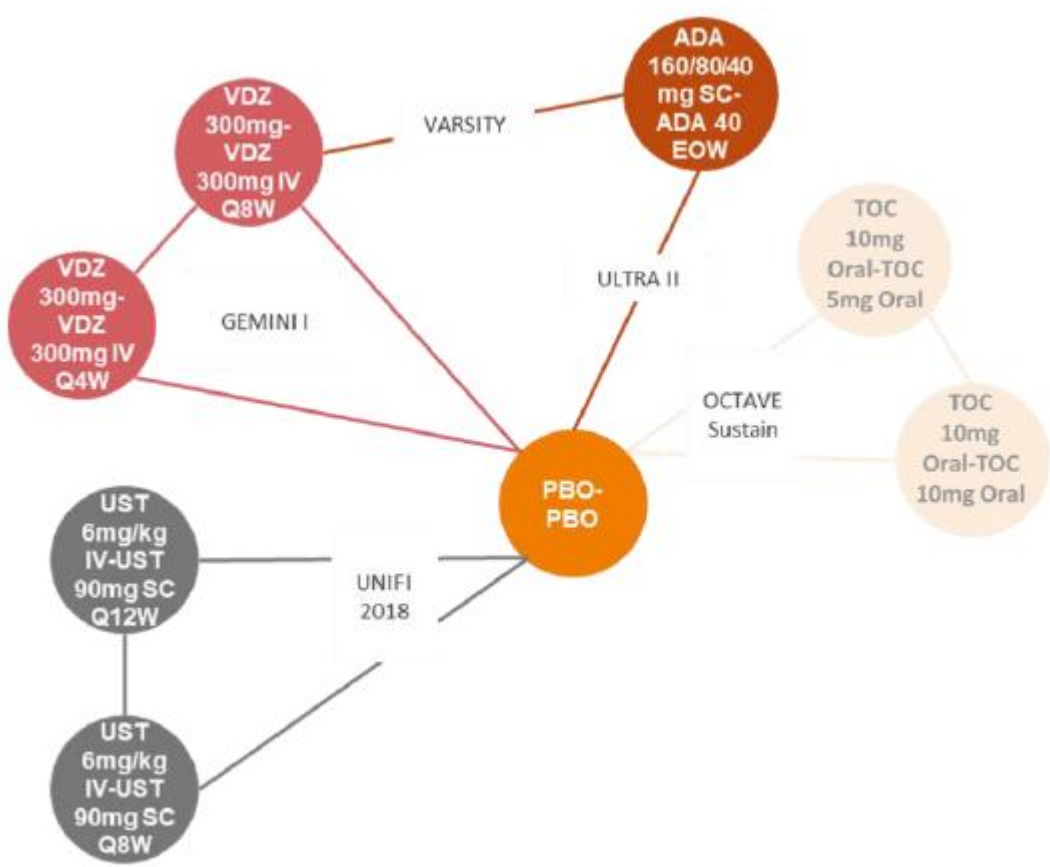


Figura 11 – Rede criada para a remissão clínica.

A tabela 14 mostra os OR e os IC da análise comparativa do ustecinumab com os restantes comparadores para a remissão clínica com análise agrupada das dosagens.

Tabela 14 - Análise comparativa da remissão clínica do ustecinumab com os restantes comparadores da fase de manutenção da população com exposição a biológicos, sem análise agrupada das dosagens.

Treatment sequence	Median OR (CrI)	
	UST 6 mg/kg → UST 90 mg q8w for IRs and INRs vs.	UST 6 mg/kg → UST 90 mg q12w for IRs + UST 90 mg q8w for INRs vs.
Placebo → placebo	6.89 (2.98–16.90); Pr = 100%	5.34 (1.97–14.62); Pr = 99.94%
VDZ 300 mg → VDZ 300 mg q8w for IRs + VDZ 300 mg q4w for INRs	1.26 (0.31–4.91); Pr = 62.87%	0.97 (0.22–4.11); Pr = 48.53%
VDZ 300 mg → VDZ 300 mg q4w for IRs and INRs	1.32 (0.26–6.63); Pr = 63.48%	1.02 (0.19–5.48); Pr = 51.07%
ADA 160/80/40 mg → ADA 40 mg EOW	1.71 (0.42–6.55); Pr = 77.63%	1.32 (0.29–5.48); Pr = 64.31%
TOC 10 mg → TOC 5 mg for IRs + TOC 10 mg for INRs	1.57 (0.44–5.36); Pr = 76.05%	1.21 (0.31–4.52); Pr = 60.94%
TOC 10 mg → TOC 10 mg for IRs and INRs	1.08 (0.31–3.61); Pr = 54.80%	0.83 (0.21–3.05); Pr = 39.18%
UST 6 mg/kg → UST 90 mg q12w for IRs + UST 90 mg q8w for INRs	1.29 (0.53–3.32); Pr = 70.88%	–
UST 6mg/kg → UST 90 mg q8w for IRs and INRs	–	0.77 (0.30–1.90); Pr = 29.12%

Abbreviations: CrI = credible interval; Pr = Bayesian probability of ustekinumab being better than the comparator; OR = odds ratio (OR >1 indicates a higher likelihood of response with ustekinumab than with the comparator, suggesting that ustekinumab performs better); Pr = Bayesian probability of ustekinumab performing better than the comparator; INR = induction nonresponder; IR = induction responder; ADA = adalimumab; EOW = every other week; GOL = golimumab; IFX = infliximab; IV = intravenous; qXw = every X weeks; SC = subcutaneous; TOC = tofacitinib; UST = ustekinumab; VDZ = vedolizumab.

Não foram apresentados dados da NMA da cura da mucosa.

NMA de segurança da fase de indução da população global

As tabelas 15 e 16 mostram os resultados comparativos de segurança da fase de indução do ustekinumab com os restantes comparadores

Tabela 15 – Eventos adversos e eventos adversos graves da fase de indução.

Treatment	Overall AE		Serious AE	
	Median OR[CrI] Ustekinumab 130 mg vs.	Median OR[CrI] Ustekinumab 6 mg/kg vs	Median OR[CrI] Ustekinumab 130 mg vs.	Median OR[CrI] Ustekinumab 6 mg/kg vs
Placebo	0.77 [0.56; 1.05] Pr=95%	1.08 [0.79; 1.48] Pr=30%	0.55 [0.26; 1.12] Pr=95%	0.45 [0.2; 0.97] Pr=98%
Vedolizumab 300mg	0.73 [0.45; 1.19] Pr=90%	1.03 [0.64; 1.68] Pr=45%	0.96 [0.31; 2.80] Pr=53%	0.80 [0.25; 2.37] Pr=66%
Golimumab 200/100mg	0.88 [0.59; 1.33] Pr=73%	1.24 [0.83; 1.86] Pr=15%	0.90 [0.36; 2.21] Pr=59%	0.74 [0.28; 1.90] Pr=73%
Adalimumab 160/80mg	0.79 [0.51; 1.23] Pr=85%	1.12 [0.72; 1.75] Pr=31%	1.29 [0.43; 3.96] Pr=33%	1.06 [0.34; 3.37] Pr=46%
Ustekinumab 130mg		1.41 [1.04; 1.93] Pr=1%		0.83 [0.34; 1.98] Pr=67%
Ustekinumab 6mg/kg	0.71 [0.52; 0.97] Pr=99%		1.21 [0.51; 2.95] Pr=33%	
Tofacitinib 10mg	0.8 [0.52; 1.23] Pr=85%	1.13 [0.74; 1.74] Pr=28%	0.88 [0.32; 2.27] Pr=60%	0.73 [0.25; 1.95] Pr=74%

The statistic Pr stands for the Bayesian pairwise probability to perform better. Lower probabilities reflect better safety profile of ustekinumab versus comparators. Further details on the interpretation of Bayesian statistics are provided in Section 5.3.6.4.

Tabela 16 – Infecções e infecções graves da fase de indução

Treatment	Overall infections		Serious infections	
	Median OR[CrI] Ustekinumab 130 mg vs.	Median OR[CrI] Ustekinumab 6 mg/kg vs	Median OR[CrI] Ustekinumab 130 mg vs.	Median OR[CrI] Ustekinumab 6 mg/kg vs
Placebo	1.07 [0.69; 1.64] Pr=38%	1.02 [0.66; 1.58] Pr=46%	0.45 [0.05; 2.49] Pr=82%	0.19 [0.01; 1.50] Pr=94%
Vedolizumab 300mg	1.16 [0.58; 2.24] Pr=34%	1.11 [0.56; 2.15] Pr=38%	1.57 [0.11; 18.69] Pr=36%	0.63 [0.02; 10.41] Pr=62%
Golimumab 200/100mg	1.14 [0.66; 1.95] Pr=32%	1.09 [0.63; 1.88] Pr=38%	0.88 [0.08; 8.55] Pr=54%	0.36 [0.01; 4.81] Pr=77%
Adalimumab 160/80mg	1.11 [0.58; 2.09] Pr=38%	1.06 [0.55; 2.01] Pr=43%	3.88 [0.21; 155.9] Pr=18%	1.57 [0.03; 77.35] Pr=40%
Ustekinumab 130mg		0.96 [0.63; 1.47] Pr=58%		0.41 [0.01; 5.36] Pr=75%
Ustekinumab 6mg/kg	1.05 [0.68; 1.60] Pr=42%		2.42 [0.19; 78.68] Pr=25%	
Tofacitinib 10mg	0.73 [0.40; 1.30] Pr=86%	0.7 [0.39; 1.25] Pr=89%	0.05 [0; 1.30] Pr=96%	0.02 [0; 0.70] Pr=99%

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Subpopulação 1 – Doentes adultos com que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional, ou que têm contraindicações para essas terapêuticas

Indução da Remissão (Crítico – 9)

Na NMA o ustecinumab apresentou resultados comparáveis relativamente ao infliximab com um OR 0,49 (IC 95% 0,22 a 1,14), adalimumab com um OR 0,99 (IC 95% 0,43 a 2,30), golimumab com um OR 0,74 (IC 95% 0,31 a 1,78) e ao vedolizumab com um OR 0,48 (IC 95% 0,13 a 1,58).

Assim, existe evidência de comparabilidade do ustecinumab relativamente ao infliximab, adalimumab, golimumab e vedolizumab na indução da remissão.

Manutenção da Remissão (Crítico – 8)

Na NMA o ustecinumab apresentou resultados superiores ao adalimumab com um OR 2,43 (IC 95% 1,10 a 5,42) e ao golimumab com um OR 2,40 (IC 95% 1,13 a 5,22) e comparáveis relativamente ao infliximab com um OR 1,89 (IC 95% 0,83 a 4,29) e ao vedolizumab com um OR 1,47 (IC 95% 0,65 a 3,33).

Os resultados comparativos obtidos na NMA de manutenção foram considerados pela EUnetHTA como possuindo uma incerteza elevada, dado os dados existentes serem muito limitados, os intervalos de confiança serem muitos largos e a análise ter sido efetuada de forma agrupada para dosagens diferentes dos fármacos em análise. Sendo assim, os resultados não permitem conferir com o grau necessário de certeza a existência de superioridade do ustecinumab relativamente ao adalimumab e ao golimumab. Assim, existe sugestão de superioridade do ustecinumab relativamente ao adalimumab e ao golimumab e comparabilidade relativamente ao infliximab e vedolizumab na manutenção da remissão. A Comissão considera que a elevada incerteza dos resultados não permite comprovar a existência de superioridade do ustecinumab relativamente ao adalimumab e ao golimumab.

Indução da resposta parcial (Importante - 6)

Na NMA o ustecinumab apresentou resultados superiores ao adalimumab com um OR 1,94 (IC 95% 1,10 a 3,45) e comparáveis relativamente ao infliximab com um OR 0,89 (IC 95% 0,49 a 1,63), golimumab com um OR 1,60 (IC 95% 0,90 a 2,84) e ao vedolizumab com um OR 1,14 (IC 95% 0,52 a 2,47).

Assim, existe evidência de superioridade do ustecinumab relativamente ao adalimumab e comparabilidade relativamente ao infliximab, golimumab e vedolizumab na indução da resposta parcial.

Remissão Endoscópica (Importante – 6)

Na NMA o ustecinumab apresentou resultados comparáveis relativamente ao infliximab com um OR 0,57 (IC 95% 0,30 a 1,10), adalimumab com um OR 1,26 (IC 95% 0,68 a 2,35), golimumab com um OR 1,06 (IC 95% 0,57 a 1,98) e ao vedolizumab com um OR 0,64 (IC 95% 0,29 a 1,45).

Assim, existe evidência de comparabilidade do ustecinumab relativamente ao infliximab, adalimumab, golimumab e vedolizumab na remissão endoscópica.

Normalização Histológica (Importante – 6)

Não existem dados comparativos que permitam avaliar este outcome.

Qualidade de Vida (Crítico – 9)

Não existem dados comparativos que permitam avaliar este outcome.

Redução da Corticoterapia (Importante – 6)

Não existem dados comparativos que permitam avaliar este outcome.

Taxa de Hospitalização (Crítica – 8)

Não existem dados comparativos que permitam avaliar este outcome.

Taxa de eventos adversos (Importante – 6)

Na NMA o ustecinumab apresentou uma taxa de eventos adversos comparável relativamente ao adalimumab, golimumab e vedolizumab. Não existem dados comparativos com o infliximab.

Assim, não existe evidência de dano adicional do ustecinumab relativamente à taxa de eventos adversos.

Taxa de eventos adversos graves (Crítico – 8)

Na NMA o ustecinumab apresentou uma taxa de eventos adversos graves comparável relativamente ao adalimumab, golimumab e vedolizumab. Não existem dados comparativos com o infliximab.

Stelara (Ustekinumab)

Assim, não existe evidência de dano adicional do ustecinumab relativamente à taxa de eventos adversos graves.

Descontinuação por eventos adversos (Crítico – 7)

Não existem dados comparativos que permitam avaliar este outcome.

Infeções oportunistas (Crítico – 7)

Na NMA o ustecinumab apresentou uma taxa de infeções comparável relativamente ao adalimumab, golimumab e vedolizumab. Não existem dados comparativos com o infliximab.

Assim, não existe evidência de dano adicional do ustecinumab relativamente à taxa de infeções.

Mortalidade (Crítico – 9)

Não existem dados comparativos que permitam avaliar este outcome.

Subpopulação 2 – Doentes adultos com que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional + biológica, ou que têm contraindicações para essas terapêuticas

Indução da Remissão (Crítico – 9)

Na NMA o ustecinumab apresentou resultados superiores relativamente ao adalimumab com um OR 9,97 (IC 95% 1,77 a 88,37) e comparáveis ao vedolizumab com um OR 3,60 (IC 95% 0,32 a 40,71). Não existem dados comparativos com o infliximab e golimumab.

Assim, existe evidência de superioridade do ustecinumab relativamente ao adalimumab e comparabilidade do relativamente ao vedolizumab na indução da remissão. Não existem dados comparativos com o infliximab e golimumab.

Manutenção da Remissão (Crítico – 8)

Na NMA o ustecinumab apresentou resultados comparáveis ao adalimumab com um OR 2,02 (IC 95% 1,65 a 6,14) e ao vedolizumab com um OR 1,88 (IC 95% 0,50 a 7,06). Não existem dados comparativos com o infliximab e golimumab.

Os resultados comparativos obtidos na NMA de manutenção foram considerados pela EUnetHTA como possuindo uma incerteza elevada, dado os dados existentes serem muito limitados e os intervalos de confiança serem muitos largos.

Assim, existe sugestão de comparabilidade do ustecinumab relativamente ao adalimumab e ao vedolizumab na manutenção da remissão. Não existem dados comparativos com o infliximab e golimumab.

Indução da resposta parcial (Importante - 6)

Na NMA o ustecinumab apresentou resultados superiores ao adalimumab com um OR 3,58 (IC 95% 1,17 a 5,31) e comparáveis relativamente ao vedolizumab com um OR 1,43 (IC 95% 0,58 a 3,43). Não existem dados comparativos com o infliximab e golimumab.

Assim, existe evidência de superioridade do ustecinumab relativamente ao adalimumab e comparabilidade relativamente ao vedolizumab na indução da resposta parcial. Não existem dados comparativos com o infliximab e golimumab.

Remissão Endoscópica (Importante – 6)

Na NMA o ustecinumab apresentou resultados superiores relativamente ao adalimumab com um OR 3,42 (IC 95% 1,33 a 9,12) e comparáveis ao vedolizumab com um OR 2,19 (IC 95% 0,76 a 6,41). Não existem dados comparativos com o infliximab e golimumab.

Assim, existe evidência de superioridade do ustecinumab relativamente ao adalimumab e comparabilidade do relativamente ao vedolizumab na remissão endoscópica. Não existem dados comparativos com o infliximab e golimumab.

Normalização Histológica (Importante – 6)

Não existem dados comparativos que permitam avaliar este outcome.

Qualidade de Vida (Crítico – 9)

Não existem dados comparativos que permitam avaliar este outcome.

Redução da Corticoterapia (Importante – 6)

Não existem dados comparativos que permitam avaliar este outcome.

Stelara (Ustekinumab)

Taxa de Hospitalização (Crítica – 8)

Não existem dados comparativos que permitam avaliar este outcome.

Taxa de eventos adversos (Importante – 6)

Na NMA o ustecinumab apresentou uma taxa de eventos adversos comparável relativamente ao adalimumab, golimumab e vedolizumab. Não existem dados comparativos com o infliximab.

Assim, não existe evidência de dano adicional do ustecinumab relativamente à taxa de eventos adversos.

Taxa de eventos adversos graves (Crítico – 8)

Na NMA o ustecinumab apresentou uma taxa de eventos adversos graves comparável relativamente ao adalimumab, golimumab e vedolizumab. Não existem dados comparativos com o infliximab.

Assim, não existe evidência de dano adicional do ustecinumab relativamente à taxa de eventos adversos graves.

Descontinuação por eventos adversos (Crítico – 7)

Não existem dados comparativos que permitam avaliar este outcome.

Infeções oportunistas (Crítico – 7)

Na NMA o ustecinumab apresentou uma taxa de infeções comparável relativamente ao adalimumab, golimumab e vedolizumab. Não existem dados comparativos com o infliximab.

Assim, não existe evidência de dano adicional do ustecinumab relativamente à taxa de infeções.

Mortalidade (Crítico – 9)

Não existem dados comparativos que permitam avaliar este outcome.

7. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida pela empresa apresenta uma qualidade moderada na análise efetuada na fase de indução e uma qualidade baixa na fase de manutenção, o que confere um elevado grau de incerteza nos resultados na fase de manutenção, tal como referido no relatório da EUnetHTA.

8. Valor terapêutico acrescentado

No contexto do pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de ustecinumab na indicação “tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa moderadamente a gravemente ativa que tiveram uma resposta inadequada, perderam resposta ou que eram intolerantes a terapêutica convencional ou a um medicamento biológico, ou que têm contraindicações para essas terapêuticas”, foi definido existirem 2 subpopulações, a subpopulação 1 dos doentes com resposta inadequada ou intolerantes à terapêutica convencional e a subpopulação 2 dos doentes com resposta inadequada ou intolerante à terapêutica convencional e biológica. Para cada uma das subpopulações foram considerados como comparadores para ustecinumab os fármacos infliximab, adalimumab, golimumab e o vedolizumab. No contexto da avaliação foi analisado o relatório de avaliação da EUnetHTA e a comparação indireta submetida pela empresa para essa avaliação.

Foi verificado que, para a subpopulação 1, na NMA o ustecinumab apresentou evidência de comparabilidade relativamente ao infliximab, adalimumab, golimumab e vedolizumab na indução da remissão (outcome crítico dos critérios de avaliação de eficácia iniciais). Para os restantes outcomes de eficácia o ustecinumab apresentou:

- Comparabilidade relativamente ao infliximab na manutenção da remissão, na indução de resposta parcial e na remissão endoscópica.
- Superioridade relativamente ao adalimumab na manutenção da remissão e indução de resposta parcial. Comparabilidade relativamente ao adalimumab na remissão endoscópica.
- Superioridade relativamente ao golimumab na manutenção da remissão. Comparabilidade relativamente ao golimumab na indução de resposta parcial e na remissão endoscópica.
- Comparabilidade relativamente ao vedolizumab na manutenção da remissão, na indução de resposta parcial e na remissão endoscópica.

- Não existem dados disponíveis para a normalização histológica, qualidade de vida, redução da corticoterapia e taxa de hospitalização.

Os resultados comparativos obtidos na NMA de manutenção foram considerados pela EUnetHTA como possuindo uma incerteza elevada, dado os dados existentes serem muito limitados, os intervalos de confiança serem muitos largos e a análise ter sido efetuada de forma agrupada para dosagens diferentes dos fármacos em análise. Sendo assim, os resultados não permitem conferir com o grau necessário de certeza a existência de superioridade do ustecinumab relativamente ao adalimumab e ao golimumab.

Foi verificado que, para a subpopulação 2, na NMA o ustecinumab apresentou evidência de superioridade relativamente ao adalimumab e comparabilidade relativamente ao vedolizumab na indução da remissão (outcome crítico dos critérios de avaliação de eficácia iniciais). Para os restantes outcomes de eficácia o ustecinumab apresentou:

- Superioridade relativamente ao adalimumab na indução de resposta parcial e na remissão endoscópica. Comparabilidade relativamente ao adalimumab na manutenção da remissão.
- Comparabilidade relativamente ao vedolizumab na manutenção da remissão, na indução de resposta parcial e na remissão endoscópica.
- Não existem dados disponíveis comparativos com o infliximab e golimumab.
- Não existem dados disponíveis para a normalização histológica, qualidade de vida, redução da corticoterapia e taxa de hospitalização.

Os resultados comparativos obtidos na NMA de manutenção foram considerados pela EUnetHTA como possuindo uma incerteza elevada, dado os dados existentes serem muito limitados e os intervalos de confiança serem muitos largos.

O tratamento com ustecinumab não se associou a maior dano comparativamente com os comparadores definidos.

Foi concluído que, na subpopulação 1 - doentes com resposta inadequada ou intolerantes à terapêutica convencional, o ustecinumab apresentou evidência indicativa de comparabilidade com o infliximab, adalimumab, golimumab e vedolizumab. Na subpopulação 2 - doentes com resposta inadequada ou intolerantes à terapêutica convencional e biológica, o ustecinumab apresentou evidência indicativa de

superioridade relativamente ao adalimumab e comparabilidade com o vedolizumab. Não existem dados comparativos com o infliximab e golimumab.

Esta conclusão baseia-se no seguinte:

- Meta Análise em Rede comparativa do ustecinumab com as opções terapêuticas biológicas existentes, nos doentes CU moderada a grave, com resposta inadequada ou intolerantes à terapêutica convencional (subpopulação 1) e com resposta inadequada ou intolerantes à terapêutica convencional e biológica (subpopulação 2).
- Para a subpopulação 1 na NMA o ustecinumab apresentou evidência de comparabilidade relativamente ao infliximab, adalimumab, golimumab e vedolizumab na indução da remissão (outcome crítico dos critérios de avaliação de eficácia iniciais).
- Para a subpopulação 1 para os restantes outcomes de eficácia o ustecinumab apresentou:
 - Comparabilidade relativamente ao infliximab na manutenção da remissão, na indução de resposta parcial e na remissão endoscópica.
 - Superioridade relativamente ao adalimumab na manutenção da remissão e indução de resposta parcial. Comparabilidade relativamente ao adalimumab na remissão endoscópica.
 - Superioridade relativamente ao golimumab na manutenção da remissão. Comparabilidade relativamente ao golimumab na indução de resposta parcial e na remissão endoscópica.
 - Comparabilidade relativamente ao vedolizumab na manutenção da remissão, na indução de resposta parcial e na remissão endoscópica.
 - Não existem dados disponíveis para a normalização histológica, qualidade de vida, redução da corticoterapia e taxa de hospitalização.
- Para a subpopulação 2 na NMA o ustecinumab apresentou evidência de superioridade relativamente ao adalimumab e comparabilidade relativamente ao vedolizumab na indução da remissão (outcome crítico dos critérios de avaliação de eficácia iniciais).
- Para a subpopulação 2 para os restantes outcomes de eficácia o ustecinumab apresentou:
 - Superioridade relativamente ao adalimumab na indução de resposta parcial e na remissão endoscópica. Comparabilidade relativamente ao adalimumab na manutenção da remissão.

- Comparabilidade relativamente ao vedolizumab na manutenção da remissão, na indução de resposta parcial e na remissão endoscópica.
 - Não existem dados disponíveis comparativos com o infliximab e golimumab.
 - Não existem dados disponíveis para a normalização histológica, qualidade de vida, redução da corticoterapia e taxa de hospitalização.
- O ustecinumab não se associou a maior dano comparativamente com os comparadores definidos.

9. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custos médios de tratamento a dois anos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada. O custo da terapêutica com Stelara (ustecinumab) é inferior ao custo da terapêutica com Remicade (infliximab).

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, tendo sido acordadas melhores condições para o SNS.

10. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional de Stelara (ustecinumab) no tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um biológico ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas, tendo sido concluído que o medicamento, na subpopulação de doentes com resposta inadequada ou intolerantes à terapêutica convencional, apresenta comparabilidade, em termos de indução da remissão (outcome crítico dos critérios de avaliação de eficácia iniciais) face a infliximab, adalimumab, golimumab e o vedolizumab.

Na subpopulação de doentes com resposta inadequada ou intolerante à terapêutica convencional e biológica, em termos de indução da remissão (outcome crítico dos critérios de avaliação de eficácia iniciais) o medicamento apresentou evidência de superioridade relativamente ao adalimumab e comparabilidade relativamente ao vedolizumab.

O custo da terapêutica com Stelara (ustecinumab) é inferior ao custo da terapêutica com Remicade (infliximab).

O medicamento em questão foi alvo de contrato entre o INFARMED I.P. e o Titular de AIM da qual resultaram melhores condições para o SNS.

11. Referências bibliográficas

1. Norma de Orientação Clínica da Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, março de 2009. Colite Ulcerosa. Disponível em <https://www.spg.pt/clinicos/nocs/>
2. Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on August 05, 2019.)
3. Shivashankar R, Tremaine WJ, Harmsen WS, Loftus EV Jr. Incidence and Prevalence of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Olmsted County, Minnesota From 1970 Through 2010. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(6):857.
4. Associação Portuguesa da Doença Inflamatória do Intestino (<http://www.apdi.org.pt/>).
5. Ng SC, Shi HY, Hamidi N et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2018 Dec 23;390(10114):2769-2778. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32448-0.
6. Yarlas A, Rubin DT et al. Burden of Ulcerative Colitis on Functioning and Well-being: A Systematic Literature Review of the SF-36® Health Survey. J Crohns Colitis. 2018 Apr 27;12(5):600-609. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy024.
7. Silverberg MS, Satsangi J et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19 Suppl A:5A.
8. Jong MJ, Huibregtse R et al. Patient-Reported Outcome Measures for Use in Clinical Trials and Clinical Practice in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018;16(5):648.
9. Rubin DT, Ananthakrishnan AN et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol. 2019;114(3):384.
10. Dignass A, Lindsay JO et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. J Crohns Colitis 2012;6:991-1030.
11. Peppercorn MA, Farrell RJ. Management of severe ulcerative colitis in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on August 05, 2019.)

12. Cohen RD, Stein AC. Approach to adults with steroid-refractory and steroid-dependent ulcerative colitis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com> (Accessed on August 05, 2019.)
13. Benson JM, Peritt D et al. Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. MAbs. 2011 Nov;3(6):535-45.
14. Sandborn WJ, Gasink C et al. CERTIFI Study Group. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. N Engl J Med. 2012 Oct;367(16):1519-28.
15. Food and Drug Administration. Disponível em http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2016/761044Orig1s000ltr.pdf
16. European Medicines Agency. Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pt.pdf
17. CSR estudo UNIFI
18. NMA realizada pela empresa comparativa das terapêuticas para a CU moderada a grave sem resposta adequada a terapêuticas convencionais e biológicas.
19. EUnetHTA - Relative effectiveness assessment of pharmaceutical technologies. Ustecinumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis who have had an inadequate response with, lost response to or were intolerant to either conventional therapy or a biological or have medical contraindications to such therapies. Version 1.0 22/10/2019.