

Ustekinumabe para doença de Crohn: síntese de evidências

Rafael Leite Pacheco, Carolina de Oliveira Cruz Latorraca, Eduardo Loeffel Noce Gobi,
Maykon Anderson Pires de Novais, Paola Zucchi

NATS-SPDM

Potenciais conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado ao planejamento e à execução deste estudo.

São Paulo, 20 de agosto de 2023.

1) Contexto

2) Objetivo

Avaliar a eficácia e segurança do uso uestequinumabe em pacientes com doença de Crohn.

3) Métodos

3.1 Local e desenho do estudo

Síntese de evidências realizada no núcleo de avaliação de tecnologias da Associação Paulista para o Desenvolvimento da Medicina (SPDM). Esta síntese de evidências foi baseada na diretriz para o desenvolvimento de pareceres técnicos-científicos do Ministério da Saúde do Brasil [Ministério da Saúde 2021].

3.2 Critério de inclusão de estudos

(a) Tipo de participante

Pacientes com diagnóstico de doença de Chron.

(b) Tipo de intervenção

Ustequinumabe em qualquer dose ou esquema de administração.

(c) Tipo de comparador

Qualquer terapia farmacológica ou intervenção inativa (placebo).

(d) Tipo de estudos

Para incluir estudos nesta síntese, foi seguida a hierarquia dos níveis de evidência. Uma vez existindo uma revisão sistemática Cochrane atualizada e de boa qualidade seguindo a ferramenta AMSTAR-2 [Shea 2017] que contemplasse o PICO do PTC, os resultados do PTC deveriam ser focados nos resultados desta revisão sistemática.

Na ausência de revisões sistemáticas Cochrane atualizadas que contemplassem adequadamente o PICO, seriam consideradas revisões sistemáticas de alta qualidade publicadas em outros periódicos científicos.

Na ausência de qualquer revisão sistemática de alta qualidade seriam considerados os seguintes desenhos de estudos primários: ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos

quase-randomizados, ensaios clínicos não-randomizados, estudos comparativos observacionais longitudinais (coorte prospectivo, coorte histórico e caso-controle), estudos de coorte experimental sem grupo controle (estudos de fase 1 ou 2).

3.3 Desfechos

(a) Primários

- Remissão da doença (atingir ou manter)
- Quaisquer eventos adversos graves

(b) Secundários

- Eventos adversos graves
- Abandono devido a eventos adversos

3.4 Busca por estudos

(a) Busca eletrônica

Foi realizada busca eletrônica nas seguintes bases de dados:

- Cochrane Library (via Wiley);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE, via PubMed).

Buscas adicionais foram realizadas na base de literatura cinzenta OpenGrey (<https://opengrey.eu>).

As estratégias de buscas completas foram realizadas em 20 de agosto de 2023 e estão disponíveis no **Suplemento 1**.

(b) Busca manual

Também foram realizadas buscas manuais na lista de referência de estudos incluídos e outras referências relevantes.

3.5 Seleção dos estudos

O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores por meio da plataforma Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>) [Ouzanni 2016]. Qualquer divergência foi resolvida por consenso.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas. Na primeira etapa foram avaliados os títulos e resumos das referências identificadas por meio da estratégia de busca e os estudos

potencialmente elegíveis foram pré-selecionados. Na segunda etapa, foi realizada a leitura do texto na íntegra dos estudos pré-selecionados para confirmação da elegibilidade.

3.6 Avaliação crítica dos estudos incluídos

Planejou-se avaliar a qualidade metodológica e/ou do risco de viés dos estudos incluídos no PTC utilizando ferramentas apropriadas para cada desenho de estudo, como segue:

- Revisão sistemática: AMSTAR-2 [Shea 2017];
- Ensaio clínico randomizado: Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2018];
- Ensaio clínico não randomizado ou quasi-randomizado: ROBINS-I [Sterne 2016];
- Estudo longitudinal observacional comparativo (caso-controle e coorte): ROBINS-I [Sterne 2016].

3.7 Apresentação dos resultados

Planejou-se apresentar a estimativa dos desfechos dos estudos incluídos de maneira narrativa. Os dados dos desfechos foram relatados considerando as estimativas de tamanho de efeito relatadas (risco relativo, diferença de risco absoluto, *hazard ratio*, razão de chances, número necessário para tratar e outros) e suas respectivas medidas de confiança (intervalos de confiança e valores de p).

3.8 Avaliação da certeza do conjunto das evidências obtidas

No caso da disponibilidade de avaliação da certeza das evidências em alguma revisão sistemática de alta qualidade incluída com base na ferramenta AMSTAR-2, planejou-se relatar a certeza desta revisão. Caso contrário, uma nova avaliação seria realizada utilizando a metodologia GRADE [Guyatt 2008].

4) Resultados

4.1 Resultados da busca

As estratégias de busca recuperaram um total de **62** referências. Após o processo de seleção, duas revisões sistemáticas Cochrane foram identificadas e incluídas [MacDonald 2016, Davies 2019]. Como ambas as revisões foram consideradas como tendo alta qualidade pela ferramenta AMSTAR-2 (**Quadro 2**), os resultados deste parecer foram baseados nelas.

4.2 Caracterização da revisão sistemática incluída

O **Quadro 1** apresenta as principais características da revisão sistemática incluída.

Quadro 1. Características da revisão sistemática incluída

Autor, ano	Comparação de interesse	Estudos incluídos na comparação de interesse	Desfechos de interesse incluídos	Avaliação do risco de viés	Avaliação da certeza da evidência
MacDonald 2016	P: pacientes com doença de Crohn (fase ativa) I: Ustequinumabe C: Placebo	4 ensaios clínicos randomizados (n = 2023 pacientes)	<ul style="list-style-type: none"> Falha em induzir a remissão Eventos adversos graves Quaisquer eventos adversos Abandono ao tratamento devido a eventos adversos 	Tabela de risco de viés da Cochrane	GRADE
Davies 2019	P: pacientes com doença de Crohn (remissão) I: Ustequinumabe C: Placebo	2 ensaios clínicos randomizados (n = 541 pacientes)	<ul style="list-style-type: none"> Falha em manter a remissão Eventos adversos graves Quaisquer eventos adversos Abandono ao tratamento devido a eventos adversos 	Tabela de risco de viés da Cochrane	GRADE

4.3 Avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída

O **Quadro 2** apresenta a avaliação da qualidade metodológica da revisão sistemática incluída por domínio da ferramenta AMSTAR-2.

Item do AMSTAR-2	MacDonald 2016	Davies 2019
(1) questões de pesquisa e critérios de inclusão das revisões incluindo os componentes do PICO;	Sim	Sim
(2) disponibilidade de um projeto a priori;	Sim	Sim
(3) justificativa para a escolha dos desenhos e estudo incluídos;	Sim	Sim
(4) estratégias de busca;	Sim	Sim
(5) processo de seleção dos estudos com dupla checagem;	Sim	Sim
(6) processo de extração de dados com dupla checagem;	Sim	Sim
(7) lista de estudos excluídos e motivo da exclusão;	Sim	Sim
(8) características dos estudos incluídos;	Sim	Sim
(9) métodos para avaliar o risco de viés dos estudos incluídos;	Sim	Sim
(10) relato das fontes de financiamento dos estudos incluídos;	Sim	Sim

(11) métodos para síntese quantitativa;	Sim	Sim
(12) avaliação do impacto do risco de viés nos resultados das sínteses;	Sim	Sim
(13) consideração do risco de viés na interpretação e discussão dos resultados;	Sim	Sim
(14) discussão e explicações sobre a heterogeneidade;	Sim	Sim
(15) investigação do viés de publicação	Sim	Sim
(16) relato do conflito de interesse dos autores da revisão.	Sim	Sim
Confiança final dos resultados	Alta	Alta

4.4 Efeitos da intervenção e certeza final das evidências

4.4.1 Pacientes em fase ativa da doença de Crohn

No total, quatro ensaios clínicos randomizados tiveram efeitos da intervenção relatados pela revisão sistemática de MacDonald 2016. A eficácia da intervenção na taxa de recidiva dos participantes está apresentada na **Tabela 1**. Os intervalos de confiança representam os resultados de cada metanálise apresentada pela revisão sistemática.

Tabela 1. Efeito da intervenção (resultados da revisão sistemática MacDonald 2016) e avaliação da certeza da evidência com base na metodologia GRADE. Comparação: **Ustequinumabe vs placebo para pacientes com fase ativa da doença de Crohn.**

Desfecho avaliado	Efeito da intervenção
Falha em induzir remissão clínica	RR 0.92 (IC 95% = 0.88 a 0.96); três ECRs; 1320 participantes; certeza da evidência alta.
Quaisquer eventos adversos	RR 0.97 (IC 95% = 0.9 a 1.04); quatro ECRs; 2023 participantes; certeza da evidência alta.
Eventos adversos graves	RR 0.83 (IC 95% = 0.77 a 0.91); quatro ECRs; 2023 participantes; certeza da evidência moderada.
Abandono do tratamento devido a evento adverso	RR 0.44 (IC 95% = 0.18 a 1.05); dois ECRs; 657 participantes; certeza da evidência baixa.

ECR = Ensaio Clínico randomizado; IC = Intervalo de Confiança; RR = Risco relativo.

A revisão sistemática identificou certeza de evidência alta de que o ustequinumabe reduziu a probabilidade de falhas na indução de remissão clínica em até 6 semanas de tratamento. A taxa de quaisquer eventos adversos foi similar entre os grupos. Quanto aos eventos adversos graves, a intervenção provavelmente reduz a probabilidade de ocorrência e de abandono de tratamento.

4.4.2 Pacientes em remissão da doença de Crohn

No total, dois ensaios clínicos randomizados tiveram efeitos da intervenção relatados pela revisão sistemática de Davies 2019. A eficácia da intervenção na taxa de recidiva dos participantes está apresentada na **Tabela 2**. Os intervalos de confiança representam os resultados de cada metanálise apresentada pela revisão sistemática.

Tabela 2. Efeito da intervenção (resultados da revisão sistemática MacDonald 2016) e avaliação da certeza da evidência com base na metodologia GRADE. Comparação: **Ustequinumabe vs placebo para pacientes em remissão da doença de Crohn.**

Desfecho avaliado	Efeito da intervenção
Falha em manter remissão clínica (em até 22 semanas)	RR 0.80 (IC 95% = 0.63 a 1.02); um ECR; 145 participantes; certeza da evidência moderada.
Quaisquer eventos adversos	RR 0.94 (IC 95% = 0.87 a 1.03); dois ECRs; 541 participantes; certeza da evidência alta.
Eventos adversos graves	RR 0.74 (IC 95% = 0.48 a 1.15); dois ECRs; 541 participantes; certeza da evidência alta.
Abandono do tratamento devido a evento adverso	RR 4.93 (IC 95% = 0.59 a 41.18); um ECR; 145 participantes; certeza da evidência baixa.

ECR = Ensaio Clínico randomizado; IC = Intervalo de Confiança; RR = Risco relativo.

A revisão sistemática identificou certeza de evidência moderada de que o ustequinumabe provavelmente reduziu a probabilidade de falhas na manutenção de remissão clínica em até 22 semanas de tratamento. A taxa de quaisquer eventos adversos foi similar entre os grupos. A intervenção provavelmente reduz de ocorrência de eventos adversos graves e pode reduzir a probabilidade de abandono de tratamento.

5) Discussão

5.1 Síntese dos achados

Esta síntese de evidências incluiu duas revisões sistemáticas Cochrane de alta qualidade que avaliaram o efeito do ustequinumabe em atingir e manter a remissão em pacientes com doença de Crohn.

Os resultados são mais robustos para as evidências em pacientes com fase ativa da doença, indicando que o ustequinumabe aumenta a probabilidade de atingir a remissão. Também foi identificada evidência de certeza moderada em favor do ustequinumabe na manutenção da remissão.

De modo geral, as evidências quanto a segurança indicam que o ustequinumabe é seguro e provavelmente aumenta a adesão dos paciente são tratamento.

5.2 Avaliação da Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus (Conitec)

A Conitec não possui avaliação da tecnologia para a indicação de interesse.

5.3 Limitações desta síntese

Esta síntese possui as limitações decorrentes do conjunto de evidências disponíveis na literatura. Ressalta-se que a maior parte dos estudos possuem financiamento das indústrias fabricantes / detentoras de registro do ustequinumabe.

6) Conclusão

Com base em resultado de duas revisões Cochrane com alta qualidade metodológica, esta síntese de evidências identificou que:

- em pacientes com **doença de Crohn em fase ativa**, a utilização de ustequinumabe reduz falhas na indução de remissão clínica em até 6 semanas de tratamento
- em pacientes com **doença de Crohn em fase de remissão**, a utilização do ustequinumabe provavelmente reduz falhas na manutenção de remissão clínica em até 22 semanas de tratamento.

De modo geral, as evidências quanto a segurança indicam que o ustequinumabe é seguro e provavelmente aumenta a adesão dos paciente são tratamento.

7) Referências

Djulbegovic B, Ahmed MM, Hozo I, Koletsi D, Hemkens L, Price A, Riera R, Nadanovsky P, Dos Santos APP, Melo D, Pathak R, Pacheco RL, Fontes LE, Miranda E, Nunan D. High quality (certainty) evidence changes less often than low-quality evidence, but the magnitude of effect size does not systematically differ between studies with low versus high-quality evidence. *J Eval Clin Pract.* 2022 Jan 28. doi: 10.1111/jep.13657.

Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, MacDonald JK, Jairath V, Khanna R. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Dec 12;12(12):CD012804. doi: 10.1002/14651858.CD012804.pub2. PMID: 31828765; PMCID: PMC6906134.

Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2018]. The Cochrane Collaboration, 2018. Disponível em: www.handbook.cochrane.org. [Acessado em 30 de setembro de 2020],

MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Nov 25;11(11):CD007572. doi: 10.1002/14651858.CD007572.pub3. PMID: 27885650; PMCID: PMC6464484.

Ministério da Saúde do Brasil. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Diretrizes/Diretrizes_metodologicas_ptc.pdf.

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. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.

Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of intervention; *BMJ* 2016;355@i4919. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

Suplemento 1. Estratégia de busca para cada base dados (20/08/2023)

Base de dados	Estratégia de busca	Hits
Cochrane Library	#1 Ustekinumab OR Stelara #2 #1 in Cochrane reviews	7

MEDLINE	<p>#1 "Crohn Disease"[Mesh] OR (Crohn Disease) OR (Crohn's Enteritis) OR (Regional Enteritis) OR (Crohn's Disease) OR (Crohns Disease) OR (Inflammatory Bowel Disease 1) OR (Enteritis, Granulomatous) OR (Granulomatous Enteritis) OR (Enteritis, Regional) OR (Ileocolitis) OR (Colitis, Granulomatous) OR (Granulomatous Colitis) OR (Ileitis, Terminal) OR (Terminal Ileitis) OR (Ileitis, Regional) OR (Regional Ileitides) OR (Regional Ileitis)</p> <p>#2 "Ustekinumab"[Mesh] OR Ustekinumab OR Stelara</p> <p>#3 (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	55
----------------	--	----