

# Nota Técnica 81872

Data de conclusão: 24/06/2022 14:45:50

## Paciente

---

**Idade:** 82 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Canoas/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 5ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 81872

---

**CID:** K50.1 - Doença de Crohn do intestino grosso

**Diagnóstico:** Doença de Crohn do intestino grosso

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico, laudos de exames complementares e documentos de prontuário médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** VEDOLIZUMABE

**Via de administração:** EV

**Posologia:** vedolizumabe 300 mg 1 ampola EV nas semanas 0, 2 e 6 (indução) e 1 ampola EV a cada 8 semanas (manutenção)

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** dia(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Sim

---

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

**Tecnologia:** VEDOLIZUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** estão disponíveis no SUS para tratamento de DC os medicamentos sulfassalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, metronidazol, ciprofloxacino, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, alopurinol (1). Cabe ressaltar que a paciente em tela já utilizou todos estes tratamentos sem resposta ou com evento adverso grave, não restando neste momento alternativa disponível no SUS.

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

---

### **Custo da Tecnologia**

**Tecnologia:** VEDOLIZUMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

---

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

**Tecnologia:** VEDOLIZUMABE

**Dose Diária Recomendada: -**

**Preço Máximo de Venda ao Governo: -**

**Preço Máximo ao Consumidor: -**

**Fonte do custo da tecnologia: -**

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia: VEDOLIZUMABE**

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado, que se liga especificamente à integrina  $\alpha 4\beta 7$ , preferencialmente de linfócitos intestinais. A integrina  $\alpha 4\beta 7$  é 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) (1,3-5).

Há estudos de eficácia que mostraram benefício clínico em indução de resposta clínica e de remissão clínica em pacientes que não responderam ou tiveram efeitos adversos não aceitáveis aos tratamentos com corticoides, imunossupressores ou um anti-TNF. Os estudos GEMINI-2 (6) e GEMINI-3 (7) e uma análise post hoc (8) avaliaram a eficácia do vedolizumabe contra placebo. Houve benefício significativo em relação ao placebo na 6ª semana de tratamento e melhora na resposta clínica e na taxa de remissão clínica na 10ª semana em comparação ao placebo. No primeiro estudo (6), na semana 6, um total de 14,5% dos pacientes que receberam vedolizumabe e 6,8% que receberam placebo estavam em remissão clínica ( $P=0,02$ ). Entre os pacientes nas coortes 1 e 2 que tiveram resposta à terapia de indução, 39,0% e 36,4% daqueles designados para vedolizumabe a cada 8 semanas e a cada 4 semanas, respectivamente, estavam em remissão clínica na semana 52, em comparação com 21,6% designados para placebo ( $P<0,001$  e  $P=0,004$  para os dois grupos de vedolizumab, respectivamente, versus placebo).

A CONITEC na sua avaliação de eficácia, efetividade e segurança do vedolizumabe fez a seguinte observação acerca destes estudos (3): "O vedolizumabe teve sua eficácia na indução de remissão clínica de pacientes com DC moderada a grave testada contra placebo em dois ECR. Estudo com 368 pacientes – cerca de 50% deles com história de falha a um anti-TNF – randomizados para vedolizumabe ou placebo detectou superioridade do anti-integrina na indução de CDAI  $\leq 150$  ao cabo de 6 semanas: RR 2,15 (IC95% 1,09 a 4,24); NNT=13. Contudo, foi idêntico a placebo para o outro desfecho primário de resposta clínica (redução no IADC  $\geq 100$ ): RR1,22 (IC95% 0,87 a 1,71). Em outro ECR, 315 pacientes com história de falha a anti-TNF foram randomizados para vedolizumabe ou placebo. O estudo identificou que o vedolizumabe foi idêntico a placebo na análise do desfecho primário de indução de IADC  $\leq 150$  ao cabo de 6 semanas: RR 1,26 (IC95% 0,72 a 2,20). A diferença de taxa de remissão entre os dois grupos só se tornou significativa na semana 10 de tratamento (desfecho secundário), favorecendo o vedolizumabe: RR 2,2 (IC95% 1,3 a 3,6); NNT=7. Em suma, a única evidência consistente de eficácia para tratamento de indução com vedolizumabe em DC moderada a grave provém de desfecho secundário de um ECR e comparado a placebo". Acerca do tratamento de manutenção, a avaliação foi semelhante: "Entre pacientes que atingiram remissão clínica com vedolizumabe, o tratamento de manutenção com vedolizumabe 300 mg,

IV, a cada 8 semanas foi superior a placebo para sustentar IADC  $\leq 150$  após 52 semanas: RR 1,81 (IC95% 1,26 a 2,59); NNT=6. O mesmo ocorreu para manutenção de remissão livre de corticosteroides: RR 2,03 (IC95% 1,31 a 3,13); NNT=7. Em análise de subgrupo, os pacientes com história de falha a anti-TNF se beneficiaram na manutenção de remissão e de resposta clínica. Contudo, como o único ECR que avaliou a eficácia da terapia de manutenção com vedolizumabe tinha como premissa a resposta ao tratamento de indução com esse agente e apenas 53% (461/873) dos tratados com o anti-integrina alcançaram IADC  $\leq 150$ , é provável que esse ECR tenha incorrido em incontornável viés de susceptibilidade. Ademais, o vedolizumabe apresentou maior incidência de efeitos adversos graves: RR 1,60 (IC95% 1,19 a 2,14); NNT=11. Logo, não se recomenda neste Protocolo este medicamento para o tratamento de manutenção da DC moderada a grave."

O vedolizumabe apresenta maior incidência de efeitos adversos graves (24 vs. 15%) e de infecções (5 vs. 3%) em relação ao placebo em um ensaio clínico randomizado, sendo que a avaliação geral é de que o fármaco apresenta perfil de segurança e efeitos adversos equivalente a outros imunobiológicos usados na doença de Crohn (1,4).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** aumento da taxa de resposta ao tratamento, em comparação com placebo

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não Recomendada

---

## Conclusão

**Tecnologia:** VEDOLIZUMABE

**Conclusão Justificada:** Favorável

**Conclusão:** Há evidências que mostram benefício do vedolizumabe em relação ao placebo na situação da paciente (efeito adverso grave ao tratamento anti-TNF), sendo mais importante naqueles pacientes que apresentam resposta ao tratamento de indução com vedolizumabe.

Desta forma, uma vez que a paciente em tela não tem opção disponível de tratamento no SUS, somos favoráveis ao fornecimento dos três primeiros frascos de tratamento, estando a continuidade do tratamento condicionado à demonstração de resposta após este tratamento inicial (CDAI  $\leq 150$  ao cabo de 6 semanas).

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

**Referências bibliográficas:**

1. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2017/doenca-de-crohn-pcdt.pdf>
2. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2020;14(1):4-22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180

3. CONITEC. Vedolizumabe (Entyvio®) para Doença de Crohn. Março de 2019. Disponível em [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio\\_Vedolizumabe\\_Doenc\\_aCrohn\\_CP15\\_2019.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_Vedolizumabe_Doenc_aCrohn_CP15_2019.pdf)
4. Hashash JA. Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease. Waltham (MA). Uptodate Inc. 2020.
5. Vedolizumab: Drug information. Waltham (MA). Uptodate Inc. 2020. Disponível em <https://www.uptodate.com/contents/vedolizumab-drug-information>
6. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711-721. doi:10.1056/NEJMoa1215739
7. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology. 2014;147(3):618-627.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.05.008
8. Sands BE, Van Assche G, Tudor D, Akhundova-Unadkat G, Curtis RI, Tan T. Vedolizumab in Combination With Corticosteroids for Induction Therapy in Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of GEMINI 2 and 3. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(8):1375-1382. doi:10.1093/ibd/izy384

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de doença de Crohn (DC). Ainda segundo o mesmo laudo a paciente vinha em tratamento com um dos medicamentos disponíveis no SUS da classe dos anti-TNF e azatioprina com remissão completa, porém desenvolveu evento adverso grave (toxicidade hematológica grau 4 com anemia, plaquetopenia e neutropenia). Além disso, consta que já utilizou prednisona, mesalazina, sulfassalazina e azatioprina. Estando a doença em atividade, apresentando pontuação na Crohn's Disease Activity Index (CDAI, que vai de 0 a aproximadamente 500, sendo que escores mais altos indicam mais atividade) de 250, pleiteia o tratamento com vedolizumabe.

A DC é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenotizante. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. A prevalência e a incidência em países desenvolvidos situam-se em torno de 5:100.000 e 50:100.000 respectivamente. A DC clínica ou cirurgicamente incurável, e sua história natural é marcada por ativações e remissões (1).

O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteróides, antibióticos e

imunossupressores, e objetiva a indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteróides, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais.

Dentre as opções para pacientes que apresentam perda de resposta à terapia anti-TNF estão: otimização da dose, troca para um agente anti-TNF alternativo ou troca para um agente de outra classe terapêutica (como é o caso do ustekinumabe) (1, 7).