

**Data: 21/11/2017**

**NT-53/2017**

**Solicitante : Juiz de Direito José Aparecido Fausto de Oliveira**

**Comarca de Araxá – MG**

**Número do processo: 5003981-96.2017.8.13.0040**

**Autor: P. V. O.**

**Ré: Unimed Araxá Cooperativa de Trabalho Médico Ltda**

<b>Medicamento</b>	<b>X</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

## VEDOLIZUMABE PARA RETOCOLITE ULCERATIVA

### SUMÁRIO

1. Demanda .....	2
2. Contexto .....	3
3. Pergunta .....	3
4. Descrição da tecnologia solicitada.....	3
5. Revisão da literatura.....	5
6. Discussão .....	7
7. Recomendação .....	9

## 1. DEMANDA

Venho solicitar informações técnicas para subsidiar decisão judicial liminar, conforme recomendação do Des. Renato Dresh do TJMG.

a) Comarca de Araxá

b) Processo n. 5003981-96.2017.8.13.0040 - Fornecimento de Medicamentos

PAULO VICTOR DE OLIVEIRA X UNIMED ARAXA COOPERATIVA DE TRABALHO MEDICO LTDA

c) Solicita-se Vedolizumabe - Entyvio = SF 0,9% 300 ML.

Argumentação médica:

*O paciente supra citado é portador de RCUI. Pancolite na forma moderada. Vinha em tratamento com mesalazina dose plena, apresentando recidiva dos sintomas. Foi iniciado corticoide + imunossupressor (azatioprina). O paciente apresentou Hepatite medicamentosa (azatioprina) impedindo a utilização do mesmo. Reativa ao sintoma de tentativa de desmame do corticoide (corticodependente). Sugiro iniciar então imubiológico para controle da doença, opto pelo ENTYVIO (Vedolizumabe), por seu antagonista seletivo da integrina do intestino sem atividade imunossupressora sistêmica. Reduzindo portanto os efeitos colaterais. Dose de 300 mg nas semanas 0, 2 e 6 seguidos de dose de manutenção a cada 8 semanas*

Na Cochrane Library encontrei duas citações:

- 1- Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis. Stephen J Bickston , Brian W Behm , David J Tsoulis , Jianfeng Cheng , John K MacDonald , Reena Khanna and Brian G Feagan. Online Publication Date: August 2014
- 2- The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. Katie LeBlanc, Mahmoud H Mosli , Claire E Parker and John K MacDonald. Online Publication Date: September 2015

A questão é a seguinte:

Existe indicação científica, a melhor evidência científica para o uso do medicamento?

Há alternativas terapêuticas mais econômicas?

Demais considerações a critério de V. Exa.

Certo do atendimento, agradeço,

José Aparecido Fausto de Oliveira- Juiz de Direito

## 2. CONTEXTO

Trata-se de paciente do sexo masculino, de idade não especificada, portador de retocolite ulcerativa, forma pancolite, sem resposta adequada a mesalazina e com efeito adverso a azatioprina.

## 3. PERGUNTA

P: paciente portador de retocolite ulcerativa

I: vedolizumabe

C: outros tratamentos

O: melhora da atividade da doença, qualidade de vida, eventos adversos

## 4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA SOLICITADA

O vedolizumabe é medicamento biológico imunossupressor seletivo para o intestino. É anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina  $\alpha 4\beta 7$ , a qual é expressada, de preferência, em linfócitos T auxiliares (T helper) alojados no intestino. Ao se ligar à integrina  $\alpha 4\beta 7$  em determinados linfócitos, o vedolizumabe inibe a adesão destas células à molécula de adesão da célula de adressina da mucosa (MAdCAM-1, mas não à molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM -1 ). A MAdCAM -1 é expressada, principalmente, nas células endoteliais do intestino e representa um papel crítico no alojamento de linfócitos T nos tecidos do trato gastrointestinal. O vedolizumabe não se liga nem inibe a função das integrinas  $\alpha 4\beta 1$  e  $\alpha E\beta 7$ .

INDICAÇÕES DE BULA<sup>a</sup> :

Entyvio® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com:

---

<sup>a</sup> [www.4bio.com.br/download/pdf/337/337-entyvio.pdf/](http://www.4bio.com.br/download/pdf/337/337-entyvio.pdf/)

- Colite ulcerativa moderada a grave, na fase ativa, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

- Doença de Crohn moderada a grave na fase ativa que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

Advertências de bula incluem infecções:

Os médicos devem estar cientes do potencial aumento do risco de infecções oportunistas ou infecções para as quais o intestino é uma barreira de defesa. O tratamento com Entyvio não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas graves até que as infecções sejam controladas, e os médicos devem considerar a suspensão do tratamento em pacientes que desenvolvem uma infecção grave durante o tratamento crônico com Entyvio. Cautela deve ser exercida ao considerar o uso do vedolizumabe em pacientes com uma infecção crônica grave controlada ou história de infecções graves recorrentes. Os pacientes devem ser monitorados de perto para a presença de infecções antes, durante e após o tratamento. Entyvio é contraindicado em pacientes com tuberculose. Antes de iniciar o tratamento com vedolizumabe, os pacientes devem ser submetidos ao teste para tuberculose de acordo com as práticas locais. Se tuberculose latente for diagnosticada, iniciar o tratamento apropriado da tuberculose de acordo com as recomendações locais, antes de iniciar o vedolizumabe. Em pacientes diagnosticados com tuberculose durante o tratamento com vedolizumabe, suspender o vedolizumabe até que a infecção por tuberculose tenha se resolvido.

Alguns antagonistas de integrina e alguns agentes imunossupressores sistêmicos foram associados com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), que é uma infecção oportunista rara e frequentemente fatal causada pelo vírus John Cunningham (JC). Ao se ligar à integrina  $\alpha 4\beta 7$  expressada em linfócitos alojados no intestino, o vedolizumabe exerce um efeito imunossupressor no intestino. Embora nenhum efeito imunossupressor tenha sido notado em indivíduos saudáveis, os efeitos na função do sistema imunológico sistêmico em pacientes com doença inflamatória intestinal não são conhecidos.

Nenhum caso de LMP foi relatado em estudos clínicos com vedolizumabe, no entanto, os profissionais de saúde devem monitorar os pacientes em tratamento com vedolizumabe para quaisquer sinais e sintomas neurológicos novos ou agravamento destes sinais e sintomas, considerar o encaminhamento para um neurologista se isto ocorrer. Se houver suspeita de LMP, o tratamento com vedolizumabe deve ser suspenso; se diagnóstico for confirmado, o tratamento deve ser interrompido permanentemente.

## 5. REVISÃO DA LITERATURA

A retocolite ulcerativa é doença idiopática caracterizada por episódios recorrentes de inflamação, que acomete, predominantemente, a camada mucosa do cólon. A doença sempre afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas.<sup>1</sup> Os pacientes podem ser classificados como tendo a doença limitada ao reto (proctite), proctossigmoidite (quando afeta até a porção média do sigmoide), com envolvimento do cólon descendente até o reto (colite esquerda) e envolvimento de porções proximais à flexura esplênica (pancolite).<sup>1</sup> A doença pode iniciar em qualquer idade, sendo homens e mulheres igualmente afetados. O pico de incidência parece ocorrer dos 20 aos 40 anos e muitos estudos mostram um segundo pico de incidência nos idosos.<sup>2</sup> As manifestações clínicas mais comuns são diarreia, sangramento retal, eliminação de muco nas fezes e dor abdominal. O diagnóstico é estabelecido pela avaliação da história clínica, exame das fezes, exame endoscópico e achados histopatológicos.<sup>1</sup>

O tratamento, quando a doença está na fase aguda, pode ser feito com aminossalicilatos por via oral ou tópica (sulfasalazina até 4 a 6 g/dia ou mesalazina até 4,8g/dia) ou corticoides retais, se há apenas proctite leve a moderada. A mesalazina retal é efetiva para tratar a colite ulcerativa distal ativa e refratária aos esteroides retais ou aos aminossalicilatos orais.<sup>2,3</sup> Os pacientes refratários aos aminossalicilatos ou aqueles com doença moderada podem, alternativamente, usar prednisona na dose de 40 mg/dia, por via oral.<sup>2</sup> Os pacientes que não respondem completamente ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência podem beneficiar-se do uso de azatioprina ( 2 a 2,5 mg/Kg/dia). Pacientes com doença ativa grave ou refratários à terapia oral devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e devem utilizar corticoide intravenoso.<sup>2</sup> Os que tiverem piora e não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou uso de ciclosporina intravenosa em centro com experiência no seu emprego.<sup>2</sup> Nesses casos (doença distal ou extensa, refratária), também tem sido recomendado o uso de infliximabe (regime de indução de 5 mg/kg nas semanas 0, 2, e 6).<sup>3</sup> Quando o paciente melhora da fase aguda, inicia-se o tratamento de manutenção. Pacientes com episódio

único de proctite não necessitam de terapia de manutenção.<sup>2,3</sup> Nos demais casos, após a melhora da fase aguda, deve ser iniciada a terapia para prevenção de recorrências. Os medicamentos de escolha são sulfasalazina 2g/dia ou mesalazina 800mg duas vezes ao dia. Se houver mais de duas agudizações com esse tratamento ou haja impossibilidade de reduzir o corticoide, deve-se iniciar azatioprina.<sup>2,3</sup> Nesses casos, outra opção seria o infliximabe.<sup>3</sup> Os pacientes com proctite ou proctossigmoidite podem alternativamente ser mantidos em remissão com supositórios de mesalazina.<sup>2,3</sup>

O **vedolizumabe**, para tratamento da retocolite ulcerativa, foi avaliado em um ensaio clínico randomizado controlado por placebo. Nesse estudo, foram incluídos pacientes de 18 a 80 anos de idade, com colite ulcerativa ativa, definida como escore de Mayo de de 6 a 12, com subescore na sigmoidoscopia de, pelo menos 12, e doença se estendendo 15cm ou mais da borda anal. Outros critérios foram a documentação de falha ao tratamento prévio (isto é, falta de resposta ou eventos adversos inaceitáveis) com um mais corticoides, medicações imunossupressoras (azatioprina e 6-mercaptopurina) ou anti-TNF. Os pacientes no grupo do vedolizumabe apresentaram maior frequência de resposta clínica na semana seis (terapia de indução) do que os pacientes do grupo placebo e essa diferença foi estatisticamente significativa: 47,1% versus 25,5%, respectivamente ( $p < 0,001$ ). Da mesma forma, no tratamento de manutenção, em 52 semanas, o grupo do vedolizumabe teve maior frequência de resposta do que o grupo placebo: 41,8% versus 15,9%, ( $p < 0,001$ ). Não foi avaliado impacto do tratamento com vedolizumabe nas complicações e necessidade de cirurgia naqueles pacientes graves e sem outras opções de tratamento. Não houve diferença entre o grupo placebo e o grupo vedolizumabe em relação aos eventos adversos mais comuns, eventos adversos graves, infecções graves e alterações laboratoriais. Três casos de reação infusional grave levaram a descontinuidade do vedolizumabe. Um paciente no grupo do vedolizumabe faleceu 14 dias depois de receber a primeira dose da droga, devido síndrome coronariana aguda.<sup>4</sup>

## 6. DISCUSSÃO

O vedolizumabe é uma medicação imunobiológica. A Agência Nacional de Saúde (ANS) determina que os planos de Saúde forneçam essas medicações para portadores de artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática e doença de Crohn. A retocolite ulcerativa não está incluída nessa lista de doenças. Portanto, não há obrigatoriedade dos planos de saúde em fornecer imunobiológicos para essa doença. O SUS também não fornece medicamentos imunobiológicos para retocolite ulcerativa.<sup>b</sup>

Há apenas um estudo fase III, que incluiu exclusivamente pacientes com retocolite ulcerativa, avaliando a eficácia e segurança do vedolizumabe nessa doença. O estudo não teve um comparador ativo, de maneira que não é possível saber se o vedolizumabe é mais eficaz e seguro do que as medicações usuais no tratamento da retocolite ulcerativa. Também permitiu que os pacientes usassem até 30 mg de prednisona ou equivalente por dia, o que pode ter influenciado nos resultados de eficácia. A maioria dos pacientes tinha doença moderada e não tinha esgotado todas as opções prévias de tratamento. Não foi avaliado se a medicação diminuiu as complicações relacionadas à doença e a necessidade de cirurgia em pacientes com doença grave e sem outras opções de tratamento. Apesar de, no ambiente controlado do estudo, não ter havido diferenças nos eventos adversos graves entre o vedolizumabe e placebo, vale considerar que há riscos potenciais semelhantes a outro medicamento anti-integrina, o natalizumabe, que está associado a infecções oportunistas, dano hepático, leucoencefalopatia multifocal progressiva e câncer. Portanto, trata-se de um medicamento de alto custo, com baixo nível de evidência na literatura médica científica e importantes efeitos colaterais.

Nesse caso específico, como o paciente esgotou as possibilidades terapêuticas tradicionais para a doença ) fez uso do aminossalicilato messalazina e do imunossupressor azatioprina), o uso de medicamentos imunobiológicos pode ser uma alternativa. O vedolizumabe mostrou ser mais eficaz

---

<sup>b</sup>

[http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano\\_de\\_saude\\_e\\_Operadoras/Area\\_do\\_consumidor/rol/ROL2016\\_listagem\\_procedimentos.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/rol/ROL2016_listagem_procedimentos.pdf)

que o placebo no tratamento da retocolite ulcerativa em um estudo clínico randomizado, portanto podemos considerar que existe indicação científica de que essa medicação é melhor que o placebo. Mas, a alternativa terapêutica com mais evidências de segurança e eficácia seriam as medicações imunobiológicas anti-TNF (adalimumabe, infliximabe). Portanto, diante da falha das medicações tradicionais, seria esperado que essas medicações fossem a primeira opção de tratamento. Todas essas medicações imunobiológicas são consideradas de alto custo.

Nesta situação clínica a medicação imunobiológica anti-TNF pode ser administrada até parar de funcionar ou caso seja necessária cirurgia. Aos 12 meses após o início do tratamento, as pessoas devem ser reavaliadas para verificar se o tratamento deve continuar. O tratamento só deve continuar se houver evidência clara de benefício clínico em curso. Para pessoas com remissão completa aos 12 meses, considere parar a medicação, retomando o tratamento se houver uma recaída. Os pacientes que continuam com a medicação devem ser reavaliadas pelo menos a cada 12 meses para verificar se o tratamento continuado se justifica.

Estimativa aproximada do custo anual da medicação, preço de fábrica, ICMS 18%, sem doses de indução, para paciente de 70 Kg, de acordo com a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED, atualizada em 21/11/17. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>

Vedolizumabe (Entyvio®): R\$ 95.462,15

Infliximabe (Remicade®): R\$ 105.452,76

Infliximabe (Remsima®): R\$ 68.857,04

Adalimumabe (Humira®): R\$ 195,691,34



## 7. RECOMENDAÇÃO

Caso o diagnóstico da retocolite ulcerativa tenha sido confirmado adequadamente (colonoscopia e biópsia), assim como o evento adverso de hepatite secundária a azatioprina (aumento das transaminases, bilirrubinas e/ou fosfatase alcalina), o uso de uma medicação imunobiológica poderia beneficiar o paciente, devendo observar as recomendações de acompanhamento citadas acima.

Dentre essas medicações, os anti-TNFs (adalimumabe e infliximabe) têm maior evidência acumulada de segurança e eficácia do que o vedolizumabe. Todas elas potencialmente aumentam o risco de infecção e são medicamentos de alto custo.

Não há obrigatoriedade estabelecida pela ANS para os planos de saúde em fornecer imunobiológicos para essa doença.

### Referências

1. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative colitis: Diagnosis and treatment. Am Fam Physician. 2007;76(9):1323-1331.
2. Ministério da Saúde do Brasil. Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas-Retocolite Ulcerativa.;2002.
3. DynaMed. Ulcerative colitis. Ipswich EBSCO Inf Serv 1995. 2016. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=114507&site=dynamed-live&scope=site>.
- 4- Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013;369(8):699-710. doi:10.1056/NEJMoa1215734.

**Anexo 1 – Pirâmide das evidências**



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al