

NOTA TÉCNICA: VEDOLIZUMABE PARA COLITE ULCERATIVA.

- SITUAÇÃO CLÍNICA: COLITE ULCERATIVA.
- INTERVENÇÃO: COLITE ULCERATIVA.
- DESFECHO: DESFECHOS CLÍNICOS RELEVANTES PARA O PACIENTE E PARA A TOMADA DE DECISÃO.
- DATA DA BUSCA: 29/11/2017.

INTRODUÇÃO

Colite Ulcerativa

A colite ulcerativa é uma doença inflamatória crônica caracterizada por episódios recidivantes e remitentes de inflamação limitados à camada mucosa do cólon. Envolve quase invariavelmente o reto e tipicamente avança para envolver outras partes do cólon [Silverberg 2005].

Pacientes com colite ulcerativa geralmente apresentam diarreia (que pode conter sangue, dor abdominal em cólica, urgência, tenesmo e incontinência fecal [Silverberg 2005]). Pacientes com doença com acometimento de colón distal e reto podem ter constipação acompanhada de evacuações de sangue e muco. O início dos sintomas geralmente é gradual, e os sintomas são progressivos ao longo de várias semanas e podem variar de acordo com a gravidade da doença. Os pacientes podem ter sintomas sistêmicos, incluindo febre, fadiga, perda de peso, falta de ar e palpitações devido a anemia associada [Peppercorn 20017].

O manejo da colite ulcerativa geralmente requer tratamento por longo prazo, baseado em uma combinação de medicamentos e frequentemente os pacientes precisarão de cirurgia. Os pacientes podem apresentar doença leve, moderada ou grave. A estratificação, baseada na gravidade clínica, é importante para orientar a conduta terapêutica [Silverberg 2005].

- Leve - quatro ou menos evacuações por dia, com ou sem sangue, sem sinais de toxicidade sistêmica e valores normais de VHS (velocidade de hemossedimentação). Dor leve, tenesmo e períodos de constipação também são comuns, mas dor abdominal intensa, hemorragia profusa, febre e perda de peso não fazem parte do espectro da doença leve.
- Moderada – frequentes evacuações com sangue (> 4 por dia), anemia leve (que não requer transfusões de sangue), e dor abdominal que não é grave. Os pacientes têm sinais mínimos de toxicidade sistêmica como febre baixa. Nutrição adequada é geralmente mantida e não há perda de peso.
- Grave - evacuações com sangue muito frequentes (≥ 6 por dia) com cólicas graves e sinais de toxicidade sistêmica como febre (temperatura $\geq 37,5$ ° C), taquicardia (FC ≥ 90 batimentos / minuto), anemia (hemoglobina $< 10,5$ g / dL), ou uma VHS elevado (≥ 30 mm / hora). Os pacientes podem ter uma rápida perda de peso.

O tratamento inicial de escolha para os casos leves e moderados são os aminossalicilatos administrados via retal (supositório ou enema). Para pacientes que não desejam receber a terapia tópica, ou em países onde ela não está disponível, a terapia sistêmica com os aminossalicilatos (mesalazina, mesalamina) é uma opção.

Para as formas graves, o tratamento inicial da fase aguda inclui corticoides, introdução de aminossalicilatos e antibióticos em alguns casos [Peppercorn 20017]. A terapia subsequente envolve redução da dose de corticoide, e manutenção de imunossupressores (azatioprina mesalazina).

Azatioprina ou um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF α) são indicados para para manutenção da remissão nos seguintes casos:

- (a) colite ulcerativa dependente de corticoide;
- (b) doença grave com mais de duas recidivas dentro de 12 meses que requerem corticoide na vigência de doses ótimas de mesalazina;
- (c) intolerância a mesalazina [Timmer 2012].

Vedolizumabe

Vedolizumab é um anticorpo monoclonal que se liga a $\alpha 4\beta 7$ integrina.

- NOME COMERCIAL: ENTYVIO® (Takeda Brazil)
- APRESENTAÇÃO: Pó liofilizado para solução injetável em frasco-ampola com dose de uso único contendo 300 MG de vedolizumabe.
- REGISTRO NA ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária): número 106390271, validade: 05/2020. Indicações: tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um anti-TNF α .
- REGISTRO FDA (*Food and Drug Administration*): registrado com indicação para adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes a um antagonista do fator de necrose tumoral ou imunomodulador; ou resposta inadequada, intolerância ou dependência aos corticosteroides.
- REGISTRO EMA (*European Medicines Agency*): registrado com indicação para adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional ou a anti-TNF α .
- AVALIAÇÃO/RECOMENDAÇÃO DA CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS): o vedolizumabe ainda não foi avaliado pela CONITEC (até 07/12/2017).
- ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

De acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa [Brasil 2012], os medicamentos disponíveis para o tratamento da colite ulcerativa no Brasil são:

- Sulfasalazina: comprimidos de 500 e 800 mg.
- Mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800 mg; supositórios de 250, 500 e 1000 mg; enemas de 1 e 3 g.
- Hidrocortisona: frasco- ampola de 100, 300, 500 e 1000 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5, 20 e 50 mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.
- 6-mercaptopurina: comprimidos de 50 mg.
- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral com 100 mg/ml; ampolas com 50 e 250 mg.

PERGUNTA

Qual a efetividade e a segurança do vedolizumabe para o tratamento (indução e manutenção) de pacientes com colite ulcerativa?

MÉTODOS

- Busca eletrônica sistematizada nas bases de dados Cochrane Library e MEDLINE em 29 de novembro de 2017.
- Busca manual nas *webpages* das agências internacionais:
 - CTAHC (*Council on Technology Assessment in Health Care, Canada*)
 - NICE (*National Institute of Clinical Excellence, United Kingdom*)

RESULTADOS

As referências obtidas na busca eletrônica na Cochrane Library e MEDLINE estão apresentadas na **Tabela 1**.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Cochrane Library (via	#1 MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees	4

Wiley)	#2 (Vedolizumab) or (alpha4beta7 integrin) or (ENTYVIO) #3 #1 AND #2	
Pubmed (via MEDLINE)	systematic[sb] AND ("Colitis, Ulcerative"[Mesh] AND "Vedolizumab" or "alpha4beta7 integrin" or "ENTYVIO")	24

Entre as 26 citações encontradas na busca eletrônica, há duas revisões sistemáticas Cochrane (Bickston 2014 e Le Blanc 2015) e uma metanálise em rede (network metanálise) [Vickers 2016], que estão apresentadas na **Tabela 2**.

Tabela 2. Síntese de revisões sistemáticas sobre uso de vedolizumabe em colite ulcerativa.

Estudo	População	Comparação	Desfechos Clínicos	Qualidade da evidência (GRADE*)
Le Blanc 2015	Participantes com colite ulcerativa	Vedolizumabe <i>versus</i> placebo	Qualidade de vida após 6 semanas (QV): taxa de pacientes com melhora na QV foi 62% maior no grupo que recebeu vedolizumabe (IC95%: 15% a 27%; um ECR; 374 participantes)	Moderada
			Qualidade de vida após 52 semanas: taxa de pacientes com melhora na QV foi 67% maior no grupo que recebeu vedolizumabe (IC95% 31% a 112%; um ECR; 373 participantes)	Moderada

Vedolizumabe para colite ulcerativa

Bickston 2014	Adultos (>18 anos) com colite ulcerativa ativa (moderada a grave)	Vedolizumabe <i>versus</i> placebo	<p>Falha em induzir a remissão clínica: 14% menor com vedolizumabe. (IC95%: 9% a 20%; 4 ECRs; 606 participantes)</p> <p>Falha em induzir resposta clínica: 32% menor com vedolizumabe (IC95%: 41% a 22%; 3 ECRs; 601 participantes)</p> <p>Recidiva 33% menos frequente com vedolizumabe (IC95% 41% a 23%; 1 ECR; 373 participantes)</p> <p>Eventos adversos /eventos adversos graves: sem diferenças entres os grupos.</p>	<p>Alta</p> <p>Moderada</p> <p>Moderada</p> <p>Moderada/Alta</p>
Vickers 2016	Adultos (>18 anos) com colite ulcerativa ativa (moderada a grave), com ou sem uso prévio de infliximabe.	Vedolizumab <i>versus</i> outros biológicos	<p>Pacientes SEM uso prévio de infliximabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fase de indução: sem diferença entre vedolizumabe e infliximabe, golimumabe e adalimumabe quanto à chance de resposta clínica. • Fase de manutenção: vedolizumabe mostrou maior chance de resposta clínica do que o infliximabe (OR: 3,18, IC95%: 1,14 a 9,20), golimumabe (OR: 2,33, IC95% 1,04 a 5,41) e adalimumabe (OR: 3,96; IC95%: 1,67 a 9,84). <p>Pacientes COM uso prévio de infliximabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fase de indução: sem diferença entre vedolizumabe e adalimumabe. • Fase de manutenção: maiores chances de melhora da cicatrização da mucosa 	Não avaliada

			com vedolizumabe quando comprado ao adalimumabe (OR: 6,72; IC95% 1,36 a 41).	
--	--	--	--	--

ECR: ensaio clínico randomizado; IC: intervalo de confiança; OR: Odds Ratio (razão de chances); QV: qualidade de vida.

* **GRADE** (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) é uma ferramenta para avaliar a qualidade das evidências e a força das recomendações. A qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto (forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado), moderado (há confiança moderada no efeito estimado), baixo (a confiança no efeito é baixa) e muito baixo (a confiança na estimativo de efeito é muito limitada; há importante grau de incerteza nos achados).

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS (AVALIAÇÃO TECNOLÓGICA EM SAÚDE) OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS.

- CADTH [CADTH 2015]

Recomenda que o vedolizumabe seja elencado como um tratamento para adultos com colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa, que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a terapia convencional ou ao infliximabe, e desde que sejam cumpridos os seguintes critérios:

- O tratamento com vedolizumabe deve ser descontinuado se a resposta clínica não for atingida dentro de seis semanas (redução em de $\geq 25\%$ e ≥ 2 pontos no escore parcial de Mayo com relação ao início do tratamento, com redução no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1 em relação ao início do tratamento);
- Deve haver redução do preço para elevar a custo-efetividade do vedolizumabe a um nível aceitável.

- NICE [NICE 2015]

Recomenda o vedolizumabe como um possível tratamento para adultos com colite ulcerativa moderada a grave apenas se o fabricante fornecer o vedolizumabe com o desconto acordado para o acesso do paciente. Os pacientes devem ser capazes de utilizar o tratamento até que parem de trabalhar ou cirurgia seja necessária. A resposta e a condição clínica devem ser avaliadas a cada 12 meses e se os pacientes continuarem apresentando sintomas, mas o tratamento estiver minimizando o quadro, o uso de vedolizumabe pode ser continuado. Se houver remissão dos sintomas, o tratamento pode ser interrompido e reiniciado posteriormente se os sintomas retornarem.

Limitações:

A monografia do produto afirma que não há dados de ensaios clínicos para o uso de vedolizumabe em pacientes previamente tratados com drogas biológicas, exceto infliximabe.

Não há comparações diretas de vedolizumabe contra outros tratamentos aprovados para colite ulcerativa.

Estudos futuros ainda precisam avaliar a eficácia e a segurança do vedolizumabe no longo prazo.

COMPARAÇÃO DE CUSTOS

	ICMS	Indução	Preço Indução	Manutenção (a cada 8 semanas)	Preço Manutenção
Vedolizumabe (Entyvio®, Takeda Pharma) Frasco-ampola com 300mg	0%	3 frascos	R\$ 43.797,00	1 frasco	R\$14.599,00
	18%	3 frascos	R\$ 54.507,87	1 frasco	R\$ 18.169,29
Infliximabe (Remicade®, (Jansen-Cilag) Frasco-ampola com 100mg	0%	3 frascos	R\$ 12.808,02	3 frascos	R\$ 12.808,02
	18%	3 frascos	R\$ 15.619,53	3 frascos	R\$ 15.619,53

Lista de Preços de Medicamentos da CMED; preço máximo ao consumidor; considerando paciente de 70kg peso corporal; para o infliximabe, foi considerada a dose de 3mg/kg/peso

CONCLUSÕES

O vedolizumabe foi registrado e aprovado pela ANVISA para pacientes com colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa e que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

As evidências existentes são de qualidade limitada (ou sejam estudos futuros podem mudar o efeito conhecido até o momento) e mostram que:

Pacientes que nunca usaram biológicos:

- **Estudo de comparação indireta mostrou que vedolizumabe, assim como os outros biológicos, foi melhor do que o placebo para as fases de indução e manutenção.**
- **Não há diferença entre vedolizumabe e infliximabe, adalimumabe ou golimumabe na fase de indução.**
- **Houve diferença estatisticamente significativa favorecendo o vedolizumabe em relação ao adalimumabe, infliximabe e golimumabe quanto a melhor clínica na fase de manutenção.**

Pacientes que já usaram infliximabe (anti-TNF alfa) anteriormente:

- Apenas o vedolizumabe e o adalimumabe foram comparados nos estudos;
- Na fase de indução, não foram observadas diferenças de eficácia entre os estes dois biológicos.
- Na fase de manutenção, o vedolizumabe mostrou taxas significativamente melhores de cicatrização da mucosa do que o adalimumabe.

PARA O CASO APRESENTADO

Paciente sem uso prévio de anti-TNF α (infliximabe), sem resposta a mesalazina, apresentando hepatite medicamentosa com uso de azatioprina, e dependente do uso de corticoide.

De acordo com as evidências existentes, apesar de ter efetividade semelhante aos outros biológicos para induzir a remissão da colite ulcerativa, o vedolizumabe parece ser superior a estes medicamentos (adalimumabe, infliximabe e golimumabe) quanto a melhor clínica na manutenção da remissão da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, MacDonald JK, Khanna R, Feagan BG.

Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 8. Art. No.: CD007571. DOI: 10.1002/14651858.CD007571.pub2.

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-retocolite-ulcerativa-livro-2002.pdf>>. Acessado em 7 de dezembro de 2017.

CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Vedolizumab (Entyvio) for Ulcerative Colitis. February 20, 2015. Disponível em:

https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0421_cdr_complete_Entyvio_Nov-2-15_e.pdf>. Acessado em 8 de dezembro de 2017.

LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD008655. DOI: 10.1002/14651858.CD008655.pub3.

NICE National Institute for Health and Care Excellence. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance [TA342]. Published date: 5 June 2015. Disponível em:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/resources/vedolizumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-82602604482757>. Acessado em: 7 de dezembro de 2017.

Peppercorn MA, Kane SV. Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of ulcerative colitis in adults. UpToDate 2017. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-ulcerative-colitis-in-adults?source=related_link. Acessado em 29 de novembro de 2017.

Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, 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.

Timmer A, Patton PH, Chande N, McDonald JWD, MacDonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD000478. DOI: 10.1002/14651858.CD000478.pub4.

Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, Smyth M. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. *PLoS One*. 2016 Oct 24;11(10):e0165435. doi: 10.1371/journal.pone.0165435.