

**Data: 13/07/2017**

**NT 33--/2017**

**Número do processo: 90410954920178130024**

**Juíza de Direito: Marli Maria Braga Andrade**

**Ré: Unimed Belo Horizonte**

|                     |          |
|---------------------|----------|
| <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.Relatório médico .....                   | 4 |
| 4.Pergunta .....                           | 4 |
| 5.Descrição da tecnologia solicitada ..... | 5 |
| 6.Revisão da literatura.....               | 6 |
| 7.Discussão .....                          | 7 |
| 8.Recomendação .....                       | 7 |
| Referências .....                          | 7 |

## 1. Demanda



**TRIBUNAL DE JUSTIÇA DE MINAS GERAIS**  
**PODER JUDICIÁRIO**  
**BELO HORIZONTE**  
**05ª UNIDADE JURISDICIONAL CÍVEL**

AVENIDA FRANCISCO SALES, 1446, SANTA EFIGÊNIA, BELO HORIZONTE - MG, FONE: (31) 3289-9300

### **DECISÃO**

**PROCESSO:** 9041095.49.2017.813.0024 - Procedimento do Juizado Especial Cível

**PROMOVENTE(S):**

**PROMOVIDO(S):**

UNIMED BELO HORIZONTE COOPERATIVA DE TRABALHO MÉDICO LTDA. (UNIMED BH)

Vistos, etc.

Considerando a manifestação da parte autora de evento-10, requerendo a reconsideração da decisão de pedido de antecipação de tutela, e visando subsidiá-lo, expeça-se ofício ao Núcleo de Avaliação de Tecnologia em Saúde NATS, para prestar informações técnicas no prazo de 72 horas quanto a eficácia e necessidade da terapia imunobiológica intravenosa com medicamento Vedolizumabe (Entyvio), por tempo indeterminado para tratamento de retocolite ulcerativa grave, complicada por colangite esclerosante primária

O ofício deverá ser instruído com a cópia da inicial, relatórios médicos e resultados de exames existentes nos autos, e encaminhado através do e-mail [natsaude@nats.hc.ufmg.br](mailto:natsaude@nats.hc.ufmg.br).

O ofício deverá ser assinado pela escrivã, por ordem do Juízo.

E, tendo em vista a necessidade do processo, determino ainda a redesignação da audiência de conciliação para o dia 05/07/2017 às 13h00min a ser realizada na pauta de Instrução e Julgamento no 12º andar, sala 1203.

**BELO HORIZONTE, 6 de Junho de 2017**

**MARLI MARIA BRAGA ANDRADE**

*Documento assinado eletronicamente pelo(a) juiz(iza)*

## 2. Contexto

Trata-se de paciente do sexo feminino, 36 anos, que trabalha na área de saúde, acometida por retocolite ulcerativa complicada por colangite esclerosante primária . Segundo relatório médico, já fez uso de mesalazina (suspensa por complicações) e atualmente está em uso de azatioprina e prednisona com melhora parcial; na endoscopia apresenta sinais de atividade inflamatória moderada. Solicitou-se a medicação vedolizumabe sob justificativa do mesmo não aumentar o risco de infecções e de poder controlar a atividade inflamatória, diminuindo o risco de neoplasia maligna do intestino.

### 3. Relatório médico

#### RELATÓRIO MÉDICO

A paciente [REDACTED] é acompanhada no ambulatório de Gastroenterologia do Hospital Socor com diagnóstico de retocolite ulcerativa grave, complicada por colangite esclerosante primária. A retocolite ulcerativa é uma doença inflamatória intestinal, passível de controle medicamentoso, porém incurável, a qual cursa com diarreia crônica, dor abdominal e perda de sangue nas fezes. Submetida, inicialmente, a tratamento com mesalazina, porém apresentou hepatite colestática medicamentosa aguda, com necessidade de suspensão da medicação, sendo contraindicada. Optado, então, por iniciar uso de prednisona e azatioprina, com melhora parcial do quadro. Atualmente, mantém sinais de atividade inflamatória endoscópica moderada, demonstrada em colonoscopia, a despeito do tratamento instituído. Não existem outros medicamentos disponíveis no SUS para adequado tratamento do caso. Por se tratar de profissional de saúde, fisioterapeuta - portanto exposta a contato com pacientes portadores de doenças infecto-contagiosas - optamos por indicar início de terapia imunobiológica intravenosa com medicamento Vedolizumabe (Entyvio), o qual deverá ser mantido por tempo indeterminado. O Vedolizumabe é um medicamento biológico imunossupressor seletivo do intestino, já aprovado pela ANVISA. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina  $\alpha 4\beta 7$ , agindo assim de maneira seletiva, sem aumento do risco de infecção ao qual a paciente já é exposta por sua atividade laboral. Caso não seja obtido adequado controle da atividade inflamatória intestinal, haverá aumento expressivo do risco de neoplasia colorretal. Estudos demonstram que paciente com retocolite ulcerativa associada à colangite esclerosante primária apresentam aumento significativo do risco desta neoplasia.

CID10 = K 51.0

Agradeço desde já,

[REDACTED]

Gastroenterologia

01/06/17

### 4. Pergunta

O uso do vedolizumabe é eficaz para diminuir a atividade inflamatória da retocolite ulcerativa e o risco de câncer do intestino nesses pacientes em relação aos outros tratamentos? Essa medicação é mais segura do que os outros tratamentos em termos de diminuir o risco de infecções?

P: pacientes adultas, portadoras de retocolite ulcerativa e colangite esclerosante primária com resposta parcial ao tratamento com azatioprina e prednisona e com contraindicação a mesalazina

I: vedolizumabe

C: outros medicamentos

O: melhora da atividade inflamatória, prevenção de câncer intestinal, infecções

## 5. Descrição da tecnologia solicitada

Vedolizumabe é medicamento imunobiológico 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. <sup>1</sup>

### INDICAÇÃO DE BULA <sup>1</sup>

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

### ADVERTÊNCIAS <sub>1</sub>

Os possíveis efeitos colaterais graves incluem reações à infusão ou reações alérgicas (podem afetar até 1 em 100 pessoas) e infecções (podem afetar 1 em 10 pessoas).

- Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): resfriado comum, dor nas articulações, dor de cabeça.
- Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): dor nas extremidades, bronquite, inflamação gastrointestinal, infecção respiratória nas vias aéreas superiores (nariz e garganta), gripe, sinusite, dor de garganta, formigamento na pele, pressão alta, dor no fundo da boca, nariz entupido, tosse, infecção do ânus, úlcera no ânus, náusea, azia, prisão de ventre, inchaço abdominal, gases, hemorroidas, erupção e vermelhidão da pele, coceira e eczema na pele, suores noturnos, acne (espinhas), contração muscular involuntária, dor nas costas, fraqueza muscular, cansaço, febre.
- Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): Infecção respiratória, vermelhidão e sensibilidade do folículo capilar, candidíase na boca e garganta, infecção vaginal, reações no local da injeção (incluindo dor e irritação local) e reações relacionadas à injeção (calafrios e sensação de frio).

**Descrição de algumas reações adversas específicas:**

- Reações relacionadas à infusão : nos estudos clínicos, alguns pacientes apresentaram eventos adversos relacionados à infusão do medicamento. As reações relacionadas à infusão observadas se resolveram, em geral, após a infusão, sem intervenção ou com intervenção mínima. A maioria das reações relacionadas à infusão ocorreu dentro das primeiras duas horas. A maioria das reações relacionadas à infusão não foi grave e ocorreu durante a infusão ou dentro da primeira hora após o término da infusão.
- Infecções : Nos estudos clínicos, as infecções consistiram principalmente de resfriado, infecção respiratória, sinusite e infecções do trato urinário. A maioria dos pacientes continuou o vedolizumabe após a resolução da infecção. Também foram relatadas infecções graves, que incluíram tuberculose, infecção generalizada (algumas fatais), infecção generalizada por Salmonella, meningite por Listeria e colite por citomegalovírus.
- Neoplasias malignas :No geral, os resultados do programa clínico até o momento não sugerem um aumento do risco para câncer com o tratamento com vedolizumabe. Entretanto a exposição a longo prazo foi limitada. As avaliações da segurança em longo prazo estão em andamento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente podem ocorrer reações adversas imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe seu médico ou cirurgião-dentista.

## 6. Revisão da literatura

A retocolite ulcerativa é uma doença inflamatória crônica, de causa desconhecida, que acomete a porção mucosa do intestino grosso e reto, provocando lesões contínuas nas áreas acometidas. O pico de incidência é entre os 10 e 40 anos e a incidência é igual entre homens e mulheres. Os principais sintomas são sangramento e diarreia com cólicas, sangue, muco e, eventualmente, com pus se houver infecção. As crises de diarreia são persistentes, ocorrem durante o dia e também à noite e de madrugada. Depois das refeições, o reflexo para evacuar é intenso. Por isso, muitos pacientes preferem não comer e acabam emagrecendo. Podem haver manifestações extraintestinais como artrite, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, psoríase, uveíte. Há condições associadas, como a colangite esclerosante primária, que se caracteriza por inflamação e progressiva destruição dos ductos biliares dentro do fígado. Os pacientes com retocolite ulcerativa têm maior risco de câncer colorretal, especialmente quando a doença é extensa e acomete pessoas antes dos 30 anos de idade. <sup>2</sup>

Segundo Protocolo Clínico e de Diretrizes Terapêuticas de Retocolite Ulcerativa do Ministério da Saúde do Brasil, o tratamento das agudizações leves a moderadas é feito basicamente com aminossalicilatos (sulfassalazina, mesalazina), orais e tópicos, e com corticoides. Já, os pacientes refratários aos aminossalicilatos ou aqueles com doença moderada podem alternativamente usar prednisona na dose de 40 mg/dia, por via oral. Os pacientes que não respondem completamente ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência podem beneficiar-se do uso de azatioprina. 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. 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. Pacientes com um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Nos demais casos, após a melhora da fase aguda, deve ser iniciada a terapia para prevenção de recorrências.<sup>3</sup> Outras medicações, não citadas nesse protocolo, são inibidores do anti-TNF alfa (sobretudo, o infliximabe), que podem ser usados nos casos graves e refratários as medicações convencionais citadas.<sup>2</sup>

Entretanto, segundo as normas vigentes da Agência Nacional de Saúde<sup>3</sup>, não há obrigatoriedade dos planos de saúde em fornecer medicações imunobiológicas para pacientes com retocolite ulcerativa.

Quanto ao vedolizumabe, estudo fase III, randomizado, placebo controlado, com duas fases, uma para avaliar a medicação na indução da remissão da doença e outra para avaliá-la na manutenção da remissão, denominado GEMINI 1, incluiu pacientes com retocolite ulcerativa, cuja doença não respondeu ao tratamento prévio com corticoide e azatioprina ou inibidores do anti-TNF alfa e excluiu pacientes com risco aumentado de complicações infecciosas. Na fase de indução 374 pacientes foram randomizados para receber o vedolizumabe ou o placebo e, na fase de manutenção, 521 foram divididos, sem randomização (estudo aberto) para receber vedolizumabe ou placebo. Nas duas fases do estudo, os pacientes em uso de vedolizumabe atingiram maior resposta clínica e remissão do que no grupo placebo. Não houve diferença na incidência de eventos adversos entre os grupos vedolizumabe e placebo.<sup>4</sup>

Entretanto, há relato pós comercialização de infecção oportunistas<sup>5</sup> e, como o vedolizumabe tem estreita relação molecular com outro inibidor de integrina chamado natalizumabe, é possível haver risco de infecção oportunista grave e fatal, denominada leucoencefalopatia multifocal progressiva.<sup>6</sup>

## 7. Discussão

A justificativa do não aumento do risco de infecção para a prescrição do vedolizumabe não procede, já que essa medicação também é considerada um imunossupressor. Conhecendo o risco de infecção, os pesquisadores, no estudo pivotal GEMINI 1, determinaram a exclusão de pacientes com risco aumentado de complicações infecciosas. Na bula do vedolizumabe, há, inclusive, advertência quanto a possibilidade de infecções graves e fatais. Também há relato pós-comercialização de infecção oportunista e, pela semelhança com o natalizumabe, há a possibilidade de leucoencefalopatia multifocal progressiva, que é infecção grave e fatal.

## 8. Recomendação

Não recomendado.

### Referências

- 1- Bula Anvisa. Disponível em: <http://cidmed.com.br/medico/bulas/entyvio.pdf>

<sup>3</sup> RESOLUÇÃO NORMATIVA - RN Nº 389, DE 26 DE NOVEMBRO DE 2015

- 2- DynaMed [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. 114507, Ulcerative colitis; [updated 2017 Jun 26, cited place cited date here]; [about 70 screens]. Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=114507&site=dynamed-live&scope=site>. Registration and login required.
- 3- Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002. Disponível em: Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002.
- 4- Feagan BG et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):699-710. doi: 10.1056/NEJMoa1215734.
- 5- Boland BS et al. Pseudomonas Meningitis During Vedolizumab Therapy for Crohn's Disease. Am J Gastroenterol. 2015 Nov;110(11):1631-2. doi: 10.1038/ajg.2015.326.
- 6- Prescrire International, July 2015, vol 24, número 162.

#### Anexo 1 – Pirâmide das evidências



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al