



NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO AO JUDICIÁRIO – NATJUS

PARECER TÉCNICO

DEMANDA VEDOLIZUMABE/DOENÇA DE CROHN

PROCESSO: 0702027-54.2021.8.07.0018

Vara/ Serventia: 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF

1. PACIENTE

1.1. Nome:

D.A.C.S

1.2. Data de nascimento:

08/10/1972

1.3. Sexo:

Feminino.

1.4. Diagnóstico:

Doença de Crohn.

1.5. Meios confirmatórios do diagnóstico já realizados:

Endoscopia digestiva alta (03/12/2020) demonstrando pangastrite enantematosa leve com erosões sem antro.

Colonoscopia (03/12/2020) demonstrando erosões esparsas em ceco e lesão superficial elevada em transverso.

1.6. Resumo da história clínica:

Segundo relatório médico emitido em 03/03/2021 pela Dra. Stefania B. Gabriel (CRM-DF 12727), médica gastroenterologista do IGESDF, a paciente é portadora de doença de Crohn ileal, com diagnóstico em maio de 2017; vinha em tratamento com infliximabe com bom controle, mas, há seis meses, evoluiu com cefaléia intensa e picos pressóricos com o uso da medicação. Exames complementares mostraram atividade de doença (endoscopia, colonoscopia, PCR elevado). Já fez uso de azatioprina, entretanto apresentou intolerância gástrica. Outra opção disponível no SUS seria o adalimumabe, porém o mesmo encontra-se em falta na farmácia de alto custo e sem previsão de reposição de estoque. Assim, médica assistente indica o medicamento vedolizumabe, alegando que a paciente não pode ficar sem medicação pelo risco de evoluir para estenose com obstrução intestinal, desnutrição e óbito.

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1. Tipo da Tecnologia:

Medicamento.

2.2. Princípio Ativo:

Vedolizumabe

2.3. Via de administração:

Endovenosa

2.4. Posologia:

Segundo receita anexada ao processo, o paciente deverá utilizar o vedolizumabe da seguinte forma: 300 mg, nas semanas 0,2 e 6 e, após, a cada 8 semanas por tempo indeterminado.

2.5. Registro na ANVISA?

Sim.

2.6. Situação do registro:

Ativo.

2.7. Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim.

2.8. Oncológico?

Não.

2.9. Previsto em PCDT do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não.

2.10. O medicamento, procedimento ou produto está disponível no SUS?

Não

2.11. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Alternativas disponíveis no SUS que ainda não foram tentadas:
certolizumabe e adalimumabe.

2.12. Em caso de medicamento, descrever se existe genérico ou similar:

Não existe genérico ou similar.

2.13. Custo da tecnologia (DF - ICMS17%):

DENOMINAÇÃO GENÉRICA	LABORATÓRIO	MARCA COMERCIAL	APRESENTAÇÃO	PMC*
Vedolizumabe	Takeda Pharma	Entyvio	300mg/Frasco	R\$19.709,18

*PMC: Preço Máximo ao Consumidor

Custo anual do tratamento (estimado pelo PMC):

Segundo receita anexada ao processo, a paciente deverá utilizar o vedolizumabe da seguinte forma: 300 mg na semana 0, 2, 6 e depois a cada 8 semanas por tempo indeterminado. Assim, o custo estimado do primeiro ano de tratamento com vedolizumabe é de R\$ 157.673,44 (8 frascos de 300mg). O custo anual do vedolizumabe a partir do segundo ano de tratamento é de R\$ 137.964,26 (7 frascos de 300mg).

2.14. Fonte de custo da tecnologia:

PMC encontra-se disponíveis no portal da ANVISA (Resolução CMED nº 02, atualizada em 01/02/2021).

3. EVIDÊNCIAS SOBRE A EFICÁCIA E SEGURANÇA DA TECNOLOGIA

3.1. Sobre a doença de Crohn (DC):

A DC é uma doença inflamatória intestinal de natureza autoimune. Pode afetar qualquer segmento do trato gastrointestinal, porém mais frequentemente envolve as áreas finais do intestino delgado (íleo) e o intestino grosso (cólon).

Estudos estimam que sua prevalência gira em torno de 5 a 50 casos por 100.000 habitantes, com pesquisa feita na cidade de São Paulo estimando

sua prevalência em nosso meio de 14,8 casos/100.000 habitantes². Ocorre em qualquer faixa etária, porém é mais comum surgir entre a 2ª e 3ª décadas de vida.

A DC manifesta-se clinicamente principalmente por meio de diarreia crônica, sangramento fecal, dores abdominais, febre, anemia e perda de peso. Pode evoluir com complicações dos tipos estreitamento (estenose) e obstrução intestinais, formação de abscessos intra-abdominais e fístulas. A DC é uma doença crônica e incurável que tende a seguir um curso de ativações e remissões.

3.2. Sobre o tratamento da doença de Crohn:

O tratamento da DC depende de sua gravidade. O grau de inflamação intestinal pode ser leve ou moderado a grave. Pelo que foi descrito em relatório médico, conclui-se que o autor do processo tratado por esta nota técnica apresenta DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave.

O tratamento da DC com atividade inflamatória intestinal moderada a grave envolve duas fases. A primeira é a fase de indução, na qual se usam fármacos imunossupressores para induzir a remissão da doença, ou seja, colocá-la em inatividade. O principal fármaco para induzir a remissão da DC são os corticoides. Em casos refratários aos corticoides (corticorrefratários)

ou que dependam do uso continuado de altas doses dos mesmos para manter a DC em remissão (corticodependentes), é necessário o uso de outros imunossupressores, tais como a azatioprina, fármacos anti-TNF (certolizumabe, infliximabe ou adalimumabe), medicações anti-IL12/23 (ustequinumabe) ou anti-integrinas (vedolizumabe). Destes, os mais usados são a azatioprina e os anti-TNF.

Tendo sido obtida a remissão da DC após a fase de indução com um dos medicamentos acima mencionados, parte-se para a segunda etapa do tratamento, que é a fase manutenção. Nesta, são utilizados imunossupressores (em geral os mesmos da fase de indução, porém em doses menores) visando manter a doença em remissão.

Cirurgias podem ser necessárias ao longo da evolução da DC para tratar as suas complicações.

3.3. Sobre o tratamento de pacientes com DC moderada a grave que não responderam a fármacos anti-TNF:

Pacientes com DC que vinham usando um fármaco anti-TNF e que a ele perderam a resposta (falha secundária) podem ser manejados de duas formas possíveis:

1. Trocar o fármaco anti-TNF inicial por outro medicamento que também tenha ação anti-TNF (exemplo, trocar o infliximabe pelo adalimumabe ou pelo certolizumabe);

2. Trocar o fármaco anti-TNF que falhou em manter a resposta por medicamento que tenha outro mecanismo de ação, tal como um medicamento da classe dos inibidores das interleucinas 12 e 23 (anti-IL12/23) ou por um inibidor da integrina (vedolizumabe).

No caso da paciente tratada por esta nota técnica, foi tentado o fármaco com ação anti-TNF disponíveis no SUS infliximabe, porém paciente apresentou efeito adverso. Outras opções disponíveis no SUS e com ação anti-TNF são o adalimumabe e certolizumabe.

3.4. Sobre a efetividade do vedolizumabe no tratamento da doença de Crohn:

O vedolizumabe é um medicamento biológico imunossupressor, que se liga especificamente à integrina, a qual é responsável pela inflamação crônica da retocolite ulcerativa e da doença de chron.

A eficácia e segurança do vedolizumabe em pacientes com DC é proveniente de ensaios clínicos randomizados de comparação com placebo, GEMINI 2 e GEMINI 3.

No ensaio de indução, participaram 368 pacientes que foram aleatoriamente designados para receber vedolizumabe ou placebo nas semanas 0 e 2 (coorte 1), e 747 pacientes receberam vedolizumabe, de rótulo aberto, nas semanas 0 e 2 (coorte 2); o estado da doença foi avaliado na semana 6. No ensaio de manutenção, 461 pacientes, que tiveram uma resposta ao vedolizumabe, foram aleatoriamente designados para receber placebo ou vedolizumabe a cada 8 ou 4 semanas até a semana 52. Na semana 6, um total de 14,5% dos pacientes na coorte 1 que receberam vedolizumabe e 6,8% que receberam placebo estavam em remissão clínica. Entre os pacientes nas coortes 1 e 2 que tiveram uma 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 vedolizumabe, respectivamente, vs. placebo). Anticorpos contra vedolizumabe se desenvolveram em 4,0% dos pacientes. Vedolizumabe, em comparação com o placebo, foi associado a uma taxa mais elevada de eventos adversos graves (24,4% vs. 15,3%), infecções (44,1% vs. 40,2%) e infecções graves (5,5% vs. 3,0%).^{3,4}

Não foram identificados ensaios clínicos randomizados comparando o vedolizumabe aos demais anti-TNFs.

3.5. Recomendações do Colégio Americano de Gastroenterologia:

As diretrizes do Colégio Americano de Gastroenterologia para o tratamento da doença de Crohn, publicadas no ano de 2018, fazem as seguintes considerações sobre o uso do vedolizumabe: *“o vedolizumabe pode ser prescrito para pacientes com doença de Crohn moderada a grave que falharam previamente ao tratamento com corticosteroides, azatioprina, metotrexato ou com fármacos anti-TNF, podendo também ser prescritos para pacientes com DC moderada a grave que não tenham sido expostos previamente a um medicamento da classe anti-TNF”*.⁵

4. BENEFÍCIO/EFEITO/RESULTADO ESPERADO DA TECNOLOGIA

Reduzir o nível de atividade de doença, induzir e manter remissão em pacientes com doença de Crohn moderada a grave que tenham apresentado falha prévia aos fármacos anti-TNF.

5. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC PARA A SITUAÇÃO CLÍNICA DO DEMANDANTE

No Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Doença de Crohn, elaborado pela CONITEC em agosto/2017, não há recomendações sobre o uso do vedolizumabe no tratamento de pacientes com DC².

A CONITEC, em sua 75^a reunião ordinária, não recomendou a incorporação do vedolizumabe para doença de Crohn, abordando os seguintes aspectos:

“O plenário da Conitec apontou como uma importante limitação para considerar a entrada do vedolizumabe no SUS a ausência de estudos comparativos com tecnologias ativas e com tempo de seguimento compatível com uma doença crônica. Ademais, uma vez que não se pode afirmar por sua superioridade em relação aos medicamentos anti-TNF para a indicação proposta, não se justificaria um preço de incorporação superior aos seus comparadores.”⁶

6.RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE SAÚDE INTERNACIONAIS:

A agência inglesa NICE, órgão vinculado ao Departamento de Saúde da Inglaterra e responsável por recomendações e diretrizes médicas baseadas em evidências, recomenda o uso do vedolizumabe como uma das opções para o tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave, apenas se os pacientes tiveram resposta inadequada, perderam resposta ou que foram intolerantes às terapias convencionais ou aos fármacos anti-TNF ou

que tenham contraindicações a essas terapias e se a empresa oferecer o desconto acordado no esquema de acesso do paciente. Após um ano de uso, os pacientes devem ser reavaliados para se determinar a continuidade do tratamento. Para pacientes em remissão completa com um ano, considerar interromper o vedolizumabe e retomar o tratamento se houver uma recaída. Os que continuam com vedolizumabe devem ser reavaliados pelo menos anualmente para decidir se a continuação do tratamento é justificada.⁷

7. CONCLUSÕES

7.1. Conclusão justificada:

Considerando o diagnóstico de doença de Crohn, com atividade inflamatória intestinal moderada a grave;

Considerando que o paciente utilizou somente um fármaco com ação anti-TNF (infliximabe) para tratar sua patologia, com boa resposta, tendo apresentado evento adverso e contra-indicação a esse medicamento (vide item 1.6);

Considerando que existem medicamentos da classe dos anti-TNF disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença de Crohn que não foram utilizados pela paciente, a saber: certolizumabe e adalimumabe;

Considerando que, na falta do adalimumabe, alternativa citada pela médica assistente, há outra opção disponível e de igual eficácia disponível e em estoque no SUS na presente data (certolizumabe);

Considerando que a CONITEC emitiu parecer não favorável à incorporação do Vedolizumabe no SUS para o tratamento da doença de Crohn (vide item 5);

Considerando que o PCDT do Ministério da Saúde para a doença de Crohn recomenda que pacientes em tratamento de manutenção com fármaco anti-TNF que tiverem perda de resposta podem mudar de agente anti-TNF (vide item 3.3).

Este NATJUS conclui por considerar a demanda como **NÃO JUSTIFICADA**.

É importante ponderar que esta nota técnica não ousa definir qual é a melhor terapia para a referida paciente, ato que é de exclusiva competência do médico assistente. Apenas estabelece que a literatura aponta a existência de alternativa terapêutica tida como eficaz para o caso em tela, que essa alternativa está disponível no SUS e que ela não foi tentada pelo paciente.

7.2. Há evidências científicas?

Sim.

7.3. Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM:

Não.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. *ENTYVIO: pó liofilizado para solução injetável. Responsável técnico Geraldo César M. de Castro. Jaguariúna – SP: Takeda Pharma Ltda, 2020. Bula de remédio.*
2. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Crohn. Relatório de Recomendação Nº 316. CONITEC, agosto/2017.*
3. *Sandborn et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):711-21.*
4. *Sands et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology. 2014 Sep;147(3):618-627.*
5. *Lichtenstein et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. 2018 Apr;113(4):481-517.*

6. *Vedolizumabe (Entyvio®) para Doença de Crohn. Relatório de Recomendação. Março/2019.*

7. *National Institute for Health and Care Excellence. Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. Published date: 26 August 2015*

NATJUS RESPONSÁVEL: NATJUS/TJDFT

BSB, 19/04/2021.