

NOTA TÉCNICA Nº 4435/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Federal de Jundiaí
- 1.3. Processo nº: 5004587-98.2023.4.03.6128
- 1.4. Data da Solicitação: 28/09/2023
- 1.5. Data da Resposta: 04/10/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 26/08/2004 – 19 anos
- 2.2 Sexo: Feminino
- 2.3. Cidade/UF: Jundiaí/SP
- 2.4. Histórico da doença: Doença de Crohn – CID10 K50.8

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO
VEDOLIZUMABE 300MG
- 4.2. Princípio Ativo: Vedolizumabe
- 4.3. Registro na ANVISA: Sim
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Somente para o tratamento de retocolite ulcerativa
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: vide abaixo
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: Não incorporar o vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Dada pela Portaria nº 26, publicada no Diário Oficial da União nº 100, seção 1, página 45, em 27 de maio de 2019

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem desconhecida, caracterizada pelo acometimento segmentar, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas,

dermatológicas e reumatológicas). A DC tem início mais frequentemente na segunda e terceira décadas de vida, mas pode afetar indivíduos de qualquer faixa etária. A DC clínica ou cirurgicamente incurável, e sua história natural é marcada por ativações e remissões. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossuppressores, e objetiva a indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento cirúrgico é necessário para tratar obstruções, complicações supurativas e doença refratária ao tratamento medicamentoso. Tendo em vista o perfil pior de efeitos adversos dos corticosteroides, recomenda-se iniciar o tratamento da doença leve a moderada colônica ou ileocolônica com sulfassalazina, na dose de 3- 6 g/dia (sulfassalazina 500 mg/dia por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente), embora a associação de sulfassalazina e corticoesteroide tenha sido superior a sulfassalazina isoladamente em um ECR com 100 pacientes (número necessário tratar (NNT) = 4). Pacientes com doença ileal devem ser tratados com corticoesteroide (qualquer formulação e via, de acordo com a situação clínica), uma vez que foi demonstrado que a mesalazina, o aminossalicilato com níveis terapêuticos nessa região do intestino, tem efeito muito modesto quando comparado a placebo. Pacientes que não obtiverem resposta clínica significativa após 6 semanas, que se mostraram intolerantes ou com contraindicação ao uso dos fármacos devem ser tratados como se tivessem doença moderada a grave, de acordo com seu estado clínico. Pacientes com doença moderada a grave devem ser tratados com prednisona, na dose de 40-60 mg/dia, até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso. Altas doses de corticoesteroide (1 mg/kg de prednisona ou de metilprednisolona) têm taxas de resposta de 80%-90%. Inexiste benefício em se associar aminossalicilato ao corticoesteroide. Após a melhora dos sintomas (usualmente 7 a 28 dias), a dose de corticoesteroide deve ser lentamente diminuída, pois uma redução abrupta pode ocasionar recidiva da inflamação, além de insuficiência adrenal. Recomenda-se reduzir de 5 a 10 mg/semana até a dose de 20 mg e, após, 2,5 a 5 mg/semana até se suspender o tratamento. A azatioprina (2,0 a 2,5 mg/kg/dia, em dose única diária) também é eficaz em induzir a remissão da DC, principalmente após a décima sétima semana de uso, sugerindo um período de latência no efeito. Esse fármaco também é útil para pacientes com recorrência dos sintomas, sendo eficaz tanto na indução como na manutenção da remissão. A eficácia dessa conduta sobre a atividade da doença deve ser avaliada em cerca de 3 meses. Em alguns casos, não é possível diminuir a dose de corticoesteroide sem que haja recidiva dos sintomas, sendo os pacientes considerados cortico-dependentes. Pela experiência de uso e ampla evidência em pacientes cortico-dependentes, deve se acrescentar a azatioprina ao tratamento, sendo esse o imunomodulador de escolha. Nos casos em que não há resposta inicial com o uso em doses adequadas de azatioprina, recomenda-se a associação de azatioprina mais alopurinol. Alternativamente, caso o médico assistente prefira ou o paciente cortico-

dependente tenha história de efeito adverso ou hipersensibilidade à azatioprina, pode-se usar metotrexato por via intramuscular (IM) semanal. Este mostrou ser superior a placebo na melhora dos sintomas de quadros clínicos refratários a corticosteroide tanto para indução quanto para a manutenção de remissão. Para pacientes sem resposta clínica significativa a corticosteroide, após 6 semanas, a azatioprina mais alopurinol, a metotrexato ou com contraindicação ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) a corticosteroide e imunossupressor, pode ser considerada a terapia de indução com anti-TNF- infliximabe (5 mg/kg nas semanas 0, 2 e 6), adalimumabe (160 mg na semana 0 e 80 mg na semana 2) ou certolizumabepegol (400 mg nas semanas 0, 2 e 4). Conforme as informações fornecidas, o paciente em tela já passou por estas etapas anteriores do tratamento, tendo utilizado, sem resposta clínica satisfatória, conforme os documentos, mesalazina, azatioprina, infliximabe e adalimumabe.

Dentro do PCDT de doença de Crohn não há outras possibilidades de drogas biológicas que não os anti-TNF, embora haja evidências de benefício com ustekinumabe e vedolizumabe. Em ensaio clínico de fase II (Feagan, 2008), houve benefício do uso de vedolizumabe para a remissão clínica da doença de Crohn. Em seguimento de 52 semanas, o uso do vedolizumabe se associou a melhor controle da doença (Sandborn, 2013). Esse benefício também se mostra quando os pacientes estudados foram aqueles que foram refratários a medicações anti-TNF (Sands, 2014).

A CONITEC avaliou a questão em 2019 (Brasil, 2019), tendo sido feitas as seguintes considerações: “Não foram localizados estudos de comparação direta entre vedolizumabe e anti-TNF que avaliassem os desfechos de interesse. A eficácia e segurança do vedolizumabe em pacientes com doença de Crohn é proveniente de ensaios clínicos randomizados de comparação com placebo, GEMINI 2 e GEMINI 3 (evidência com qualidade moderada por se tratar de evidência indireta) e meta-análise indireta. Vedolizumabe apresenta superioridade comparado ao placebo no desfecho de indução de remissão em 6 e 10 semanas (RR 1,77 IC 95% 1,21 a 2,59 e RR 2,2 IC 95% 1,4 a 3,3, respectivamente). A manutenção da remissão também foi maior em pacientes que receberam vedolizumabe a cada 8 semanas, por 52 semanas, comparado a placebo (RR 1,8 IC 95% 1,2 a 2,6). Não foram identificados estudos comparativos para o desfecho de cicatrização da mucosa. O perfil de segurança do vedolizumabe (óbitos, eventos adversos graves e infecções graves) não apresentou diferença estatística quando comparado ao placebo ou, de forma indireta, aos anti-TNF.

Avaliação econômica: A empresa fabricante do vedolizumabe apresentou uma análise de custominimização assumindo que os biológicos têm eficácia semelhante. A incorporação do vedolizumabe ao SUS, considerando o custo do fármaco proposto pela empresa e com desoneração de impostos, equivaleria ao custo do tratamento com infliximabe, mas resultaria em um incremento no primeiro ano de tratamento de R\$ R\$12.301,34 e R\$

13.508,88 em comparação com adalimumabe e certolizumabe pegol, respectivamente. No entanto, se considerarmos o valor do medicamento com carga tributária total (R\$4.754,11), o custo no primeiro ano de tratamento seria de R\$38.033, muito acima dos custos de tratamento com os biológicos disponíveis no SUS. O custo incremental comparado com o infliximabe, neste caso, seria de R\$10.934,00”.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Indução de remissão da doença de Crohn

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

A medicação pleiteada foi estudada para doença de Crohn, com evidências de eficácia. Entretanto, a partir dos documentos médicos anexados, surge o entendimento de possibilidade de uso de outros agentes anti-TNF no momento atual, o que estaria de acordo com o PCDT da doença e com as recomendações da CONITEC para a situação.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(x) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da doença de Crohn. Novembro/2017. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/Portaria_Conjunta_14_PCDT_Doenca_de_Crohn_28_11_2017.pdf

Brasil, Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da retocolite ulcerativa. Brasília, 2020.

Brasil, Ministério da Saúde. Vedolizumabe (Entyvio®) para Doença de Crohn. Relatório de recomendação. Brasília, 2019. Disponível em http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Vedolizumabe_Crohn.pdf [consultado em 30/09/2023]

Damião AO, Vieira A, Vilela EG, Teixeira FV, Albuquerque IC, Parente JM, et al. Diretriz sobre retocolite ulcerativa. INTERNATIONAL JOURNAL OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE. 2019;5(1):12-6

Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, Fedorak RN, Paré P, McDonald JW, Cohen A, Bitton A, Baker J, Dubé R, Landau SB, Vandervoort MK, Parikh A. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the alpha4beta7 integrin. Clin Gastroenterol Hepatol. 2008 Dec;6(12):1370-7

MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, Timmer A. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 25;11(11):CD007572. doi: 10.1002/14651858.CD007572.pub3. PMID: 27885650; PMCID: PMC6464484

Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, Fedorak RN, Lee S, Bressler B, Fox I, Rosario M, Sankoh S, Xu J, Stephens K, Milch C, Parikh A; GEMINI 2 Study Group. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013 Aug 22;369(8):711-21

Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, D'Haens G, Ben-Horin S, Xu J, Rosario M, Fox I, Parikh A, Milch C, Hanauer S. 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.e3

Scott FI, Lichtenstein GR. Therapeutic Drug Monitoring of Anti-TNF Therapy in Inflammatory Bowel Disease. Curr Treat Options Gastroenterol. 2014;12(1):59-75. doi:10.1007/s11938-013-0004-5

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP