Nota Técnica 351004

Data de conclusão: 21/05/2025 12:39:26

Paciente

Idade: 69 anos

Sexo: Feminino

Cidade: São Francisco de Paula/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 3ª Vara Federal de Caxias do Sul

Tecnologia 351004

CID: K50.8 - Outra forma de doença de Crohn

Diagnóstico: Outra forma de doença de Crohn.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: VEDOLIZUMABE

Via de administração: IV

Posologia: Vedolizumabe 300mg/frasco - uso contínuo. Aplicar 300mg por infusão intravenosa (IV) nas semanas 0, 2 e 6 (dose de ataque). Aplicar 300mg por IV a cada 8 semanas (fase de manutenção).

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: VEDOLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: estão disponíveis no SUS para tratamento de DC os medicamentos sulfassalazina, mesalazina, hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, metronidazol, ciprofloxacino, azatioprina, metotrexato, infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol, alopurinol (1).

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: VEDOLIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: VEDOLIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: VEDOLIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado, que se liga especificamente à integrina ?4?7, preferencialmente de linfócitos intestinais. A integrina ?4?7 é responsável pela inflamação crônica característica da retocolite ulcerativa e da doença de Crohn. Dessa forma, o vedolizumabe reduz a inflamação gastrointestinal por mecanismo diferente dos medicamentos biológicos disponíveis no SUS para essa indicação (infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol), os quais neutralizam a atividade biológica do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF?alfa) (1,3-5).
Há estudos de eficácia que mostraram benefício clínico em indução de resposta clínica e de remissão clínica em pacientes que não responderam ou tiveram efeitos adversos não aceitáveis aos tratamentos com corticoides, imunossupressores ou um anti-TNF, contrastando com o caso em tela. Os estudos GEMINI-2 (6) e GEMINI-3 (7) e uma análise post hoc (8) avaliaram a eficácia do vedolizumabe contra placebo. Houve benefício significativo em relação ao placebo na 6ª semana de tratamento e melhora na resposta clínica e na taxa de remissão clínica na 10ª semana em comparação ao placebo. No primeiro estudo (6), na semana 6, um total de 14,5% dos pacientes que receberam vedolizumabe e 6,8% que receberam placebo estavam em remissão clínica (P=0,02). Entre os pacientes nas coortes 1 e 2 que tiveram 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 vedolizumab, respectivamente, versus placebo).
A CONITEC na sua avaliação de eficácia, efetividade e segurança do vedolizumabe, publicada em 2022, fez a seguinte observação acerca destes estudos (3): “há dois ensaios clínicos randomizados, de alta qualidade metodológica, que foram sintetizados em uma revisão sistemática com metanálise. Os resultados mostraram que para o subgrupo de pacientes que não responderam ao uso de anti-TNFs, o vedolizumabe não demonstrou superioridade em relação ao placebo para o desfecho de remissão clínica, RR 1,44 (IC95% 0,87 a 2,40) na semana 6, mas foi superior ao placebo para o desfecho intermediário resposta clínica, RR 1,51 (IC95% 1,12 a 2,02). Em relação a segurança, o resultado foi similar quando comparado ao uso de placebo, no curto período de seguimento, RR 1,08 (IC95% 0,65 a 1,8)], e em sua fase open-label mostraram um perfil aceitável quando os pacientes foram expostos por até 52 semanas”.
O mesmo relatório ainda cita que “a eficácia verificada pelas evidências (apresentadas no relatório) não é conclusiva, já que o risco relativo para a população de pacientes que falharam ao uso de anti-TNFs não foi estatisticamente significante, na metanálise de Mocko e cols (2016) que mostraram que no período de indução de 6 semanas, não houve diferença entre os grupos na remissão clínica, ponto crítico da proposta de incorporação" (3).
Uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados (fase II e III) com metanálise em rede reuniu 31 estudos para esclarecer se há superioridade de eficácia entre os agentes

biológicos, utilizados como segunda linha de tratamento, na DC ativa moderada a grave de pacientes com uso prévio de biológicos ou não (9). Em pacientes sem histórico de tratamento com agentes biológicos, não foi observado diferença na indução de remissão entre o tratamento com biológicos disponíveis no SUS, como ustequinumabe (Razão de chances (OR) 1,32 IC95% 0,54 a 3,23), infliximabe (OR 2,28 IC95% 0,73 a 7,06) ou adalimumabe (OR 1,51 IC95% 0,61 a 3,74), em comparação ao uso de vedolizumabe. Apesar da variedade em relação ao agente biológico utilizado como primeira linha de tratamento, foi observado através de comparações indiretas que, em geral, adalimumabe (SUCRA 0,92), risanquizumabe (SUCRA 0,77) e ustequinumabe (SUCRA 0,53) foram classificados acima do vedolizumabe (SUCRA 0,23) na indução à remissão clínica, no entanto, nenhum dos agentes mostrou-se superior a outros para na indução da resposta clínica e manutenção da remissão entre pacientes expostos a biológicos. Os tratamentos mais bem classificados para o desfecho de manutenção da remissão foram infliximabe com azatioprina (SUCRA 0,87), adalimumabe (SUCRA 0,78) e monoterapia com infliximabe (SUCRA 0,63).

O vedolizumabe apresentou maior incidência de efeitos adversos graves (24% vs. 15%) e de infecções (5% vs. 3%) em relação ao placebo em um ensaio clínico randomizado, sendo que a avaliação geral é de que o fármaco apresenta perfil de segurança e efeitos adversos equivalente a outros imunobiológicos usados na doença de Crohn (1,4).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
Dose de ataque				
VEDOLIZUMABE	300 MG PO LIOF3 INJ CT 1 FA VD TRANS		R$ 15.162,48	R$ 45.487,44
Dose de manutenção				
VEDOLIZUMABE	300 MG PO LIOF6 INJ CT 1 FA VD TRANS		R$ 15.162,48	R$ 90.975,88
Valor total anual			R$ 136.463,32	

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED, atualizada em 4 de março de 2022. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O vedolizumabe é produzido pela indústria farmacêutica Takeda Pharma Ltda e comercializado sob o nome comercial Entyvio®, na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável com 300 mg em cada frasco. De acordo com a prescrição juntada ao processo e em consulta ao painel CMED, em setembro de 2024, foi elaborada a tabela acima, com estimativa de custo para um ano de tratamento, incluindo dose de indução e manutenção.

Em julho de 2022, a CONITEC avaliou a possibilidade de incorporação do vedolizumabe para tratamento da DC e realizou avaliação econômica (3). A incorporação do vedolizumabe ao SUS, considerando o custo do fármaco proposto pela empresa e com desoneração de impostos, resultaria, com difusão de 40% no primeiro ano, num impacto orçamentário incremental de R$ 23.961.211,00 e com a difusão chegando em 80% no quinto ano, o impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos foi de R$ 189.900.000,00. O estudo de custo-utilidade obteve o valor da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R$ 362.776,00. Diante da incerteza quanto ao benefício frente a avaliação econômica, a CONITEC decidiu por não incorporar, no âmbito do SUS, o vedolizumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave, que apresentaram falha primária ou são contraindicados ao uso de anti-TNF.
Por sua vez, as agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Inglaterra, Canadá, Austrália e Escócia recomendaram o vedolizumabe para o tratamento da DC grave em pacientes adultos apenas mediante redução de preço.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incerto quanto ao aumento da taxa de resposta ao tratamento, em comparação com placebo.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: VEDOLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidências que mostram incerteza quanto ao benefício do vedolizumabe em relação ao placebo. Além disso, a partir das informações disponíveis nos autos, não é possível encontrar elementos que demonstrem benefício de melhora na resposta clínica ou alcance de remissão clínica, após concluída a fase de indução, já realizada pela parte. Somado a isso, identifica-se que existem alternativas farmacológicas para a doença de Crohn moderada a grave ainda não esgotadas pela parte autora. Até o momento, a evidência disponível acerca da efetividade dos agentes biológicos não sugere superioridade entre os fármacos ou classe terapêutica.
É pertinente ao caso em tela observar que, o impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente em buscar tratamento para a doença, no entanto, frente às limitações de benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e à ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta n° 14 de 28 de novembro de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. 2017. Disponível em https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2017/doenca-de-crohn-pcdt.pdf

2. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2020;14(1):4-22. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz180

3. Ministério da Saúde. CONITEC. Relatório de recomendação: Vedolizumabe no tratamento de pacientes com Doença de Crohn ativa moderada-grave. 2022. Disponível em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220912_relatorio_753_vedolizumabe.pdf

4. Hashash JA. Overview of medical management of high-risk, adult patients with moderate to severe Crohn disease. Waltham (MA). Uptodate Inc. 2020.

5. Vedolizumab: Drug information. Waltham (MA). Uptodate Inc. 2020. Disponível em https://www.uptodate.com/contents/vedolizumab-drug-information

6. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013;369(8):711-721. doi:10.1056/NEJMoa1215739

7. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. Gastroenterology. 2014;147(3):618-627.e3. doi:10.1053/j.gastro.2014.05.008

8. Sands BE, Van Assche G, Tudor D, Akhundova-Unadkat G, Curtis RI, Tan T. Vedolizumab in Combination With Corticosteroids for Induction Therapy in Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of GEMINI 2 and 3. Inflamm Bowel Dis. 2019;25(8):1375-1382. doi:10.1093/ibd/izy384

9. Singh S, Murad MH, Fumery M, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6(12):1002-1014. doi:10.1016/S2468-1253(21)00312-5

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de doença de Crohn (DC), diagnosticada em 2018, com atividade em íleo terminal (Índice de

Harvey-Bradshaw [IHB] = 9). O diagnóstico é corroborado por exame anatomopatológico, realizado em agosto de 2023 (evidência de infiltrado inflamatório crônico em mucosa de íleo e alteração arquitetural) (Evento 1, LAUDO6, EXMMED5, RECEIT8; Evento 104, LAUDO4). Além disso, é descrito presença de tabagismo, diagnóstico de diabetes mellitus tipo II e hipertensão arterial sistêmica (Evento 24, LAUDO2). A paciente possui histórico de tratamento com azatioprina, pelo período de 6 meses, sem alcançar resposta terapêutica satisfatória (Evento 104, LAUDO4), sendo prescrito o uso de vedolizumabe como tratamento substitutivo, justificado pelo risco aumentado de infecção, secundário às comorbidades (Evento 24, LAUDO2). Iniciou o tratamento por provimento administrativo, aprovado para CID distinto da patologia apresentada nos autos processuais (CID 10 - K51.8 Outras colites ulcerativas), a qual o vedolizumabe encontra-se incorporado no âmbito do SUS. No entanto, o acesso ao tratamento foi interrompido, durante a fase de ataque (6 primeiras semanas após a primeira dose), devido a desabastecimento (Evento 24, LAUDO2), posteriormente, em janeiro de 2024, foi concedido tutela de urgência (Evento 26). Em laudo datado de agosto de 2024, a parte apresentava dor abdominal e diarreia (Evento 104, LAUDO4). Nesse contexto é pleiteado vedolizumabe.

A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida e caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenosante. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. A prevalência e a incidência em países desenvolvidos situam-se em torno de 5:100.000 e 50:100.000 respectivamente. A DC clínica ou cirurgicamente incurável, e sua história natural é marcada por ativações e remissões (1).

O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteróides, antibióticos e imunossupressores, e objetiva a indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão. O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteróides, imunossupressores e terapias anti-TNF parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais.

O tratamento divide-se nas fases de indução de remissão (isto é, aquisição de controle de doença em pacientes que estão com exacerbação de sintomas) e manutenção de remissão (isto é, manter a doença controlada naqueles que já adquiriram remissão). Nos casos graves, a indução pode ser feita com corticóides (p. ex: prednisona, hidrocortisona) ou imunobiológicos, isolados ou em combinação com imunomoduladores (azatioprina ou metotrexato). Nas formas graves é bem estabelecida a indicação de imunobiológicos, que são anticorpos monoclonais com ação específica contra um determinado alvo do corpo (por exemplo, uma proteína que participa da reação inflamatória auto-imune). Os alvos dos imunobiológicos de primeira linha são os fatores de necrose tumoral (TNF, na sigla em inglês), chamados de anti-TNF. Os representantes dessa classe são infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol. Outros imunobiológicos apresentam alvos distintos na doença de Crohn, como anti-interleucinas 12-23 (ustequinumabe) e anti-integrina ?4?7 (1,2).

Dentre as opções para pacientes que apresentam perda de resposta à terapia anti-TNF estão: otimização da dose, troca para um agente anti-TNF alternativo ou troca para um agente de outra classe terapêutica (como é o caso do vedolizumabe) (1,7).