



Posicionamento do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil - GEDIIB frente à consulta pública para incorporação de Vedolizumabe para o tratamento da doença de Crohn.

Consulta Pública CONITEC/SCTIE Nº 15/2019

http://formsus.datasus.gov.br/site/formulario.php#posicao_campo1575367

As doenças inflamatórias intestinais (DII) são caracterizadas por inflamação crônica, de caráter progressivo e recidivante, que resultam de uma resposta imunológica inapropriada, em indivíduos geneticamente susceptíveis, englobando essencialmente duas formas de apresentação: a retocolite ulcerativa (RCU) e a doença de Crohn (DC).^{1,2}

A DC caracteriza-se por uma inflamação transmural crônica no sistema digestório, que pode acometer da boca ao ânus de forma contínua ou salteada, com frequente comprometimento da região ileal ou ileocecal e com potencial de evoluir com complicações, como estenoses e fistulas².

A avaliação da gravidade e prognóstico na fase inicial da DC é essencial para o desenvolvimento de um plano terapêutico adequado. Deve-se estadiar os pacientes já em sua apresentação inicial, buscando-se identificar fatores preditivos de um curso mais grave da doença; a saber: pacientes jovens no momento do diagnóstico, presença de fístulas perianais complexas, envolvimento extenso do intestino delgado e presença de lesões endoscópicas graves^{3,4}. Além disso, sabe-se que o diagnóstico precoce e o tratamento adequado da doença em sua fase inicial apresentam impacto importante no prognóstico e um maior potencial de modificar a sua história natural, evitando-se suas complicações.³⁻⁵

Para a escolha apropriada da melhor abordagem terapêutica na Doença de Crohn (DC) é necessário considerar o grau de atividade clínica e



endoscópica da doença, localização, extensão, impacto na qualidade de vida, presença de manifestações extraintestinais ou complicações relacionadas à doença. Outros fatores essenciais na decisão sobre a terapia são: resposta prévia a algum tipo de tratamento, avaliação da eficácia dos fármacos disponíveis, seu perfil de segurança e potenciais efeitos adversos ^{2,6}.

Os objetivos atuais do tratamento incluem não só o controle dos sintomas, mas, principalmente, o controle sustentado da inflamação, por meio da cicatrização da mucosa e prevenção de complicações (fístulas, abscessos, estenoses, dismotilidade, displasia) que, por sua vez, levam à hospitalização, cirurgia e prejuízo substancial à qualidade de vida ⁷⁻⁹.

Tradicionalmente, o arsenal farmacológico para o tratamento da DC inclui os derivados salicílicos (sulfassalazina, mesalazina), os imunossupressores (ex., azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), os corticosteroides (ex., prednisona, hidrocortisona, metilprednisolona, budesonida) e os antibióticos. Esse arsenal terapêutico, tido como “convencional”, não parece interferir na história natural da doença, apesar de melhorar a sintomatologia de muitos pacientes ⁹⁻¹¹.

Nos últimos 20 anos, observamos uma verdadeira revolução no tratamento da DC, com a introdução dos medicamentos biológicos (anticorpos monoclonais) ^{12,13}. O primeiro grupo de medicamentos biológicos foi constituído pelos bloqueadores do Fator de Necrose Tumoral (TNF). Os anti-TNFs atualmente disponíveis para tratamento da DC são o infliximabe, o adalimumabe e o certolizumabe. Posteriormente, o vedolizumabe também foi aprovado para o tratamento da DC moderada a grave. Entyvio® (vedolizumabe) é um medicamento biológico que atua de forma seletiva no intestino. Consiste em um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1) antagonista do receptor de integrina $\alpha 4\beta 7$, expressada preferencialmente em linfócitos T auxiliares de memória alojados no intestino.



Sua seletividade foi desenvolvida visando evitar a ocorrência de EAS causados por outros antagonistas de receptor de integrina não seletivos. Este anticorpo atua basicamente inibindo a diapedese (migração dos leucócitos dos vasos sanguíneos para o tecido intestinal), reduzindo a atividade inflamatória local, atuando de forma seletiva, diferentemente dos Anti TNF que possuem ação sistêmica com as devidas repercussões e efeitos adversos vindos da mesma. Está indicado para o tratamento de pacientes com DC ativa moderada à grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional, isto é virgens (naives) de terapia biológica, e também nos casos de falha ao anti-TNF alfa. Outra indicação são para os pacientes que têm contraindicações tanto para terapias convencional, como para o Anti-TNF. ^{2,6}.

Outra característica importante do vedolizumabe é a baixa taxa de imunogenicidade, isto é, a droga não faz com que o sistema imune produza anticorpos contra a droga, sob o ponto de vista de eficácia, quando analisamos comparativamente com o ANTI TNF, isto significa que o paciente que respondeu ao vedolizumabe mantém-se em remissão por mais tempo que se estivesse usando o Anti TNF. Isto porque, a taxa de perda de resposta com o uso do Anti TNF é de aproximadamente 20 a 30% ano ano.^{6,15-18}

Segundo recomendações do Colégio Americano de Gastroenterologia, para pacientes com DC moderada a grave ativa a terapia com vedolizumabe é mais efetiva que o placebo e deve ser considerada para indução da remissão sintomática em pacientes com DC (recomendação forte, alto nível de evidência) ¹⁴.

Alguns estudos de vida real relatando a experiência do uso de vedolizumabe tem sido publicados. Um exemplo é o estudo de Dulai et al., publicado em 2016. Neste estudo foram incluídos 212 pacientes com DC moderada a grave, 90% deles já previamente expostos a agentes anti-TNF.



As taxas cumulativas de remissão clínica, cicatrização da mucosa e remissão profunda foram, respectivamente, 35%, 63% e 26%. A conclusão dos autores foi que vedolizumabe é uma terapia segura e eficaz para pacientes com DC moderada a grave na prática diária ¹⁵.

Apesar da paucidade de estudos comparativos diretos analisando a eficácia das terapias biológicas entre si, recentemente foram publicados dados do consórcio multicêntrico americano de pacientes com DC tratados com vedolizumabe ou terapia com antagonista de TNF. A análise foi feita através do método estatístico Escore de Propensão de Pareamento (*Propensity Score Matching*). Nesta análise, 538 pacientes foram incluídos pós-pareamento (n=269 vedolizumabe; 44% masculino; idade média 35 anos). Após o ajuste para: uso concomitante de esteroide ou imunomodulador, localização da doença (intestino delgado isolado, ileocolônica, cólon isolado) e número de antagonistas de TNF usados anteriormente, foi evidenciado que pacientes tratados com vedolizumabe tiveram taxas cumulativas de 12 meses de remissão clínica e remissão livre de esteroide numericamente maiores que pacientes tratados com antagonista de TNF, e taxas cumulativas de 12 meses de cicatrização endoscópica significativamente maiores que pacientes tratados com antagonista de TNF ¹⁶.

Vale ressaltar que várias análises de econômicas já demonstraram que a terapia biológica é custo-efetiva para o tratamento da doença inflamatória intestinal. Permanece incerto se uma terapia é superior à outra em termos de custo-efetividade ^{17,18}. Além disso, é sabido que o tratamento com medicamentos biológicos nitidamente foi um divisor de águas no tratamento das DII. Esse tratamento comprovadamente provou ser eficaz na mudança da história natural das doenças, cicatrizando a mucosa, impedindo evolução para formas graves e diminuindo índices de cirurgias ¹⁹.

Diante do exposto, observa-se que a terapia biológica com vedolizumabe mostrou-se segura e eficaz tanto em pacientes virgens de terapia biológica quanto em pacientes falhados à terapia com agentes anti-

TNF. Desta forma, esta sociedade se manifesta favorável à incorporação desta terapia no rol de medicamentos disponibilizados para pacientes com DC.

Referências

1. Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L. & Colombel, J. F. Ulcerative colitis. *The Lancet* **389**, 1756–1770 (2017).
2. Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F. & Peyrin-Biroulet, L. Crohn's disease. *Lancet* **6736**, 1–15 (2016).
3. Sandborn, W. J. *et al.* Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* **8**, 927–935 (2014).
4. Van Assche, G., Vermeire, S. & Rutgeerts, P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **7**, 79–85 (2010).
5. Langholz, E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therap. Adv. Gastroenterol.* **3**, 77–86 (2010).
6. Gomollón, F. *et al.* 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management on behalf of ECCO. *J. Crohn's Colitis* 1–23 (2016). doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168
7. Peyrin-Biroulet, L. *et al.* Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am. J. Gastroenterol.* **110**, 1324–1338 (2015).
8. Baert, F. *et al.* Mucosal Healing Predicts Sustained Clinical Remission in Patients With Early-Stage Crohn's Disease. *Gastroenterology* **138**, 463–468 (2010).
9. Sandborn, W. J. Crohn's disease evaluation and treatment: Clinical decision tool. *Gastroenterology* **147**, 702–703 (2014).
10. De Azevedo, M. F. C., De Sousa Carlos, A., Milani, L. R., Oba, J. & Cintra Damião, A. O. M. Doença inflamatória intestinal. *Rev. Bras. Med.* **71**, (2014).
11. Cosnes, J. *et al.* Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* **8**, 244–250 (2002).
12. Ungar, B. & Kopylov, U. Advances in the development of new biologics in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology* **29**, 243–248 (2016).
13. Löwenberg, M. & D'Haens, G. Next-Generation Therapeutics for IBD. *Current Gastroenterology Reports* **17**, (2015).
14. Lichtenstein, G. R. *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am. J. Gastroenterol.* **113**, 481–517 (2018).
15. Dulai, P. S. *et al.* The real-world effectiveness and safety of vedolizumab for moderate-severe Crohn's disease: Results from the US VICTORY consortium. *Am. J. Gastroenterol.* **111**, 1147–1155 (2016).



16. M., B. *et al.* Comparative effectiveness of vedolizumab and tumour necrosis factor-antagonist therapy in Crohn's disease: A multicentre consortium propensity score-matched analysis. *J. Crohn's Colitis* **12**, S018 (2018).
17. Huoponen, S. & Blom, M. A systematic review of the cost-effectiveness of biologics for the treatment of inflammatory bowel diseases. *PLoS One* **10**, 1–23 (2015).
18. Jean, L., Audrey, M. & Beauchemin, C. Economic Evaluations of Treatments for Inflammatory Bowel Diseases: A Literature Review. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, (2018).
19. Olivera, P., Spinelli, A., Gower-Rousseau, C., Danese, S. & Peyrin-Biroulet, L. Surgical rates in the era of biological therapy: up, down or unchanged? *Curr. Opin. Gastroenterol.* **33**, 246–253 (2017).

São Paulo, 8 de abril de 2019.

Comissão de Medicamentos e Dispensação do GEDIIB