



**VEDOLIZUMABE (ENTYVIO®) PARA PACIENTES
COM DOENÇA DE CROHN ATIVA MODERADA A
GRAVE COM CONTRAINDICAÇÃO AOS ANTI-
TNFs OU COM FALHA PRIMÁRIA A ANTI-TNF**

DOCUMENTO PRINCIPAL

Solicitação de incorporação de tecnologia em saúde
no SUS

Dezembro de 2021

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas.....	5
Lista de figuras.....	7
Lista de tabelas e quadros	8
1 CONTEXTO	10
1.1 OBJETIVO DO PARECER	10
2 RESUMO EXECUTIVO	11
3 DESCRIÇÃO CLÍNICA	13
3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	13
3.2 EPIDEMIOLOGIA	17
3.3 TRATAMENTO	19
3.3.1 Tratamentos convencionais	20
3.3.2 Tratamentos de primeira linha com agentes anti-TNF	20
3.3.3 Tratamentos após a falha aos agentes anti-TNF	21
3.3.4 Tratar para atingir o alvo (<i>treat-to-target</i>) na doença de Crohn	22
3.3.5 Diretrizes clínicas	23
3.3.5.1 European Crohn's and Colitis Organisation	23
3.3.5.2 American Gastroenterological Association	25
3.3.5.3 Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil	26
3.3.5.4 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde	28
3.4 Carga da doença	30
3.5 Necessidades não atendidas	33
4 TECNOLOGIA	35
4.1 Comparador	35
5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	37
5.1 Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade	37
5.2 Busca de evidências	38
5.3 Seleção dos estudos e extração dos dados	40
5.4 Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência	41
5.5 Síntese das evidências científicas	41
5.5.1 Síntese da revisão sistemática.....	44
5.5.2 Síntese dos ensaios clínicos	48
5.6 Avaliação da qualidade metodológica	60
5.7 Conclusões sobre a eficácia e segurança de vedolizumabe	63

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

6	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	66
6.1	Resumo das características da análise de custo-efetividade	66
6.2	Objetivo	66
6.3	População-alvo	67
6.4	Perspectiva	67
6.5	Horizonte temporal	67
6.6	Intervenção e comparador	67
6.7	Desconto	67
6.8	Desfechos de efetividade	68
6.9	Desfechos econômicos	68
6.10	Metodologia do modelo econômico	68
6.11	Características dos pacientes	71
6.12	Dados de eficácia	71
6.13	Eventos adversos	73
6.14	Utilidade	74
6.15	Cirurgia	75
6.16	Mortalidade	76
6.17	Dados de custo	76
6.17.1	Custo de tratamento	76
6.17.2	Custo por estado de saúde	80
6.17.3	Custo de eventos adversos	82
6.18	Resultado	82
6.19	Análise de sensibilidade determinística e probabilística	84
7	ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	88
7.1	Resumo das características da análise de impacto orçamentário	88
7.2	Objetivo	88
7.3	Intervenção e comparador	89
7.4	Perspectiva	89
7.5	Horizonte temporal e taxa de desconto	89
7.6	Parâmetros epidemiológicos	89
7.7	Taxa de difusão (market-share)	91
7.8	Parâmetros demográficos	92
7.9	Parâmetros de custos e uso de recursos	92
7.10	Parâmetros para análise de sensibilidade	93
7.11	Resultados	93

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

7.11.1	Caso base	93
7.11.2	Análise de sensibilidade	95
8	DISCUSSÃO SOBRE AS ANÁLISES ECONÔMICAS	97
9	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS	98
9.1	CADTH:	98
9.2	NICE:	98
9.3	PBAC:	99
9.4	SMC:	99
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	100

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

Lista de abreviaturas e siglas

AGA	Colégio Americano de Gastroenterologia (do inglês, <i>American Gastroenterological Association</i>)
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
AMSTAR	Avaliando a Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas (do inglês, <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>)
ANCA	Anticorpos Citoplasmáticos Antineutrófilos
APCs / CAA	Células apresentadoras de antígenos (do inglês, <i>antigen presenting cells</i>)
ASCA	Anticorpos contra <i>saccharomyces cerevisiae</i>
ASD	Análise de Sensibilidade Determinística
CD	Doença de Crohn (do inglês, <i>Crohn's disease</i>)
CDAI	Índice de atividade da doença de Crohn (do inglês, <i>Crohn's disease activity index</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DC	Doença de Crohn
EA	Evento adverso
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IC	Intervalo de confiança
IFN	Interferon
IFN- γ	Interferon gama
IHB	Índice de Harvey-Bradshaw
IL	Interleucina
ITT	Intenção de tratar (do inglês, <i>intent to treat</i>)
LSF	Frequência de fezes líquidas (do inglês, <i>loose stool frequency</i>)
LTS	Segurança de Longo Prazo (do inglês, <i>long-term safety</i>)
MAdCAM-1	Molécula-1 de adesão da célula de adressina da mucosa (do inglês, <i>mucosal addressin cell adhesion molecule-1</i>)
NICE	Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (do inglês, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NF	Fator Nuclear

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

NK	Células <i>Natural Killer</i>
NOD2	Fator de Nodulação Gênica 2 (do inglês, <i>Gene Nodulation Factor 2</i>)
OR	Razão de probabilidade (do inglês, <i>Odds ratio</i>)
PBO	Placebo
p.ex.	Por exemplo
PBAC	Comitê Consultivo de Benefícios Farmacêuticos (do inglês, <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PRO	Desfecho Relatado pelo Paciente (do inglês, <i>Patient Reported Outcome</i>)
Q4W	A cada 4 semanas
Q8W	A cada 8 semanas
RoB 2.0	Revisão Cochrane para avaliação do risco de viés de ensaios clínicos randomizados (do inglês, <i>Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials</i>)
RR	Risco relativo
SF-36	Pesquisa de Saúde Resumida de 36 itens (do inglês, <i>36-item Short-Form Health Survey</i>)
SMS	Consórcio Escocês de Medicamentos (do inglês, <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
TC	Terapia Convencional
Th	Linfócitos T <i>helper</i>
TNF	Fator de necrose tumoral (do inglês, <i>tumor necrosis factor</i>)
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa (do inglês, <i>tumor necrosis factor alpha</i>)
VDZ	Vedolizumabe

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Lista de figuras

Figura 1. Fisiopatologia da doença de Crohn	14
Figura 2. (A) Incidência e (B) prevalência por 100.000 indivíduos (1990-2016).....	18
Figura 3. Alvos terapêuticos das doenças inflamatórias intestinais segundo o STRIDE-II	23
Figura 4. Algoritmo de tratamento da doença de Crohn moderada a grave segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.....	28
Figura 5. Fluxograma da revisão sistemática	42
Figura 6. Comparação entre vedolizumabe <i>versus</i> placebo, desfecho resposta clínica: (A) população geral, (B) subpopulação previamente tratada com anti-TNF, e (C) subpopulação não tratada anteriormente com anti-TNF.	45
Figura 7. Comparação entre vedolizumabe <i>versus</i> placebo, desfecho remissão clínica: (A) população geral, (B) subpopulação previamente tratada com anti-TNF, e (C) subpopulação não tratada anteriormente com anti-TNF	47
Figura 8. Comparação entre vedolizumabe <i>versus</i> placebo, desfechos de segurança: (a) qualquer evento adverso, (b) evento adverso grave, e (c) infecção grave.....	48
Figura 9. Desfechos de eficácia do estudo GEMINI 3, considerando pacientes tratados anteriormente com anti-TNF, população total, e pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF: (A) remissão clínica na semana 6, (B) na semana 10 e (C) nas semanas 6 e 10, (D) resposta CDAI na semana 6, e (E) semana 10	50
Figura 10. Desfechos da fase de manutenção do estudo GEMINI2	52
Figura 11. Disposição dos pacientes com doença de Crohn no estudo GEMINI LTS....	54
Figura 12. Distribuição da atividade da doença.....	55
Figura 13. Eficácia clínica da terapia de indução nas semanas 6 e 10 por histórico de tratamento com anti-TNF: (A) remissão clínica (CDAI \leq 150), (B) melhora resposta clínica (redução de 100 pontos do CDAI).....	57
Figura 14. Eficácia clínica da terapia de manutenção na semana 52 de tratamento com anti-TNF. (A) porcentagem de pacientes em remissão clínica (CDAI \leq 150), (B) porcentagem de pacientes com melhora da resposta clínica (redução de 100 pontos do CDAI), (C) porcentagem de pacientes com remissão livre de corticosteroides e (D) porcentagem de pacientes com remissão clínica durável.....	58
Figura 15. Diferença entre placebo e vedolizumabe com relação à remissão clínica em 6 semanas (A) e 10 semanas (B), e melhora da resposta clínica em 6 semanas (C) e 10 semanas (D)	59
Figura 16. Sub escores dos pacientes com doença de Crohn. Porcentagem dos pacientes com variações para o desfecho dor abdominal (A) população geral, (B) pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF, e (C) previamente tratados. Porcentagem dos pacientes com variações para o desfecho LSF (D) população geral, (E) pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF, e (F) previamente tratados	60
Figura 17. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, de acordo com a ferramenta Risk of Bias	61
Figura 18. Árvore de decisão utilizada na fase de indução.....	69
Figura 19. Estrutura do modelo na fase de manutenção	70
Figura 20. Fórmula utilizada para o cálculo do intervalo de confiança.....	71
Figura 21. Diagrama tornado – Resultado da análise de sensibilidade determinística ..	85
Figura 22. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Plano de custo-efetividade	87

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 23. Funil de pacientes elegíveis ao tratamento com vedolizumabe	91
Figura 24. Diagrama tornado - Resultados da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário.....	96

Lista de tabelas e quadros

Tabela 1. Ferramenta <i>Patient-Reported Outcomes-2</i> (PRO2)	23
Tabela 2. Estratégias de busca para a revisão sistemática	38
Tabela 3. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo	42
Tabela 4. Qualidade metodológica da revisão sistemática incluída, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.....	61
Tabela 5. Avaliação da certeza da evidência de acordo com a ferramenta GRADE.....	63
Tabela 6. Resumo das características da análise de custo-efetividade.....	66
Tabela 7. Probabilidades de resposta e remissão	71
Tabela 8. <i>Odds ratio</i> de resposta e remissão	72
Tabela 9. <i>Risk ratio</i> de resposta e remissão.....	73
Tabela 10. Probabilidades de eventos adversos para a população exposta	73
Tabela 11. Taxa de descontinuação de vedolizumabe	74
Tabela 12. Utilidade por estado de saúde	75
Tabela 13. Desutilidades dos eventos adversos	75
Tabela 14. Taxa anual de realização de cirurgia na fase de manutenção	76
Tabela 15. Probabilidades dos resultados da cirurgia	76
Tabela 16. Custo de aquisição dos medicamentos	77
Tabela 17. Distribuição de uso por medicamento em cada classe de medicamento	77
Tabela 18. Porcentagem de utilização entre as classes de medicamentos na terapia convencional.....	77
Tabela 19. Custo anual de tratamento por medicamento na terapia convencional.....	78
Tabela 20. Custo total anual do tratamento convencional	79
Tabela 21. Porcentagem de utilização entre as classes de medicamentos no tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional.....	80
Tabela 22. Uso de recursos por estado de saúde	81
Tabela 23. Custo anual de uso de recursos por estado de saúde	82
Tabela 24. Custo por evento adverso.....	82
Tabela 25. Resultados dos parâmetros clínicos	83
Tabela 26. Resultados de custo	83
Tabela 27. Resumo das características da análise de impacto orçamentário.....	88
Tabela 28. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário atual	91
Tabela 29. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário base).....	92
Tabela 30. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário pessimista)	92
Tabela 31. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário otimista) ...	92
Tabela 32. Custo total anual médio do tratamento vedolizumabe ± terapia convencional	93
Tabela 33. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário atual	94

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 34. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário base)	94
Tabela 35. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário pessimista)	94
Tabela 36. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário otimista)	94
Tabela 37. Resultado de impacto orçamentário no cenário base	95
Tabela 38. Resultado de impacto orçamentário no cenário pessimista	95
Tabela 39. Resultado de impacto orçamentário no cenário otimista.....	95
Quadro 1. Classificação de Montreal da doença de Crohn.....	15
Quadro 2. Escore CDAI e apresentação da doença conforme gravidade.....	16
Quadro 3. Índice de Harvey-Bradshaw e apresentação da doença conforme gravidade	17

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

1 CONTEXTO

1.1 OBJETIVO DO PARECER

Vedolizumabe (Entyvio®) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Propõe-se a incorporação de vedolizumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave com contraindicação aos anti-TNFs ou com falha primária a um anti-TNF

Este parecer tem como objetivo avaliar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança de vedolizumabe no tratamento de pacientes adultos diagnosticados com doença de Crohn ativa moderada a grave. Os pacientes atendidos com vedolizumabe serão dois grupos com maior necessidade médica não atendida pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Doença de Crohn atual: aqueles que tiveram falha ao tratamento com medicamentos convencionais, mas que tenham contraindicação aos anti-TNFs; e os pacientes que, seguindo o preconizado no PDCT, utilizaram duas doses de anti-TNF (ou três no caso de pacientes com fístulas), mas não obtiveram resposta adequada (falha primária ao tratamento) (1). Essa demanda não atendida é muito relevante, pois sabe-se que as taxas de resposta e remissão ao segundo anti-TNF daqueles pacientes que interromperam o primeiro anti-TNF por falha primária são menores que as taxas daqueles que interromperam o primeiro anti-TNF por falha secundária ou intolerância (2).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

2 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vedolizumabe (Entyvio®), um anticorpo monoclonal anti-integrina, utilizado via intravenosa. Administração nas semanas 0, 2 e 6 e depois de 8 em 8 semanas. Pacientes sem resposta inicial podem se beneficiar de uma dose extra na semana 10. Pacientes que perdem a resposta no longo prazo podem ter a terapia otimizada com o aumento da frequência de administração para a cada 4 semanas.

Indicação proposta: Pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave com falha ao tratamento convencional e contraindicação aos anti-TNFs; ou com falha primária (após 2 ou 3 doses, em caso de fístula) a anti-TNF.

Descrição da doença e necessidade não atendida: A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal, caracterizada pela ocorrência de inflamação crônica que pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus. Os pacientes afetados normalmente são diagnosticados na fase economicamente produtiva da vida. A doença impacta significativamente a qualidade de vida e produtividade dos pacientes.

O Sistema Único de Saúde oferece tratamento cirúrgico, medicamentos sintéticos e os medicamentos biológicos anti-TNFs adalimumabe, certolizumabe pegol e infliximabe para pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave. Entretanto, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) atual não atende uma parcela dos pacientes que têm necessidade de utilizar terapia biológica, mas que possuem contraindicação a anti-TNF; e também aqueles pacientes que utilizaram duas doses de anti-TNF, ou três, no caso de pacientes com fístulas, mas não alcançaram resposta (falha primária). Para esses pacientes o PCDT determina a interrupção do tratamento com terapia biológica, não fazendo nenhuma recomendação de como prosseguir, deixando-os com uma doença crônica e evolutiva, sem opção efetiva de tratamento.

Nesse sentido, o presente dossiê foi elaborado para apresentar a eficácia, segurança e a custo-efetividade de vedolizumabe na população virgem de anti-TNF (pacientes com contraindicação) e pacientes com falha primária a anti-TNF.

Evidências científicas: Foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos (GEMINI 2 e GEMINI 3), e uma revisão sistemática com metanálise que incluiu esses mesmos dois estudos. Em ambos os estudos, vedolizumabe foi comparado a placebo, mas grande parcela dos pacientes de ambos os grupos fez uso concomitante

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

de medicamento convencional. GEMINI 3 foi um estudo que avaliou a indução com vedolizumabe em pacientes com falha a anti-TNF. Foi demonstrado que vedolizumabe foi superior ao placebo com relação à remissão e resposta clínica após 10 semanas de tratamento. Não houve diferença entre os grupos com relação à ocorrência de eventos adversos. GEMINI 2 avaliou a indução com vedolizumabe e o tratamento de manutenção para os pacientes que alcançassem resposta na semana 6. Foi demonstrada superioridade de vedolizumabe com relação à remissão da doença em seis semanas, e em relação à remissão clínica em 52 semanas. Ocorreram mais eventos adversos no grupo vedolizumabe, compatíveis com o perfil de segurança de outros medicamentos biológicos. Ambos os estudos apresentaram baixo risco de viés de seleção, desempenho, atribuição e relato, segundo a ferramenta de risco de viés da Cochrane, e a certeza na evidência foi considerada alta pela ferramenta GRADE.

Avaliação econômica: A análise de custo-efetividade comparou o tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional em relação ao tratamento convencional em pacientes expostos aos anti-TNFs. Os resultados desta análise no caso base demonstraram que o tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional proporciona benefícios importantes: aumento dos anos de vida em resposta e em remissão (0,23 *versus* 0,13 e 0,34 *versus* 0,29, respectivamente) e de qualidade de vida (9,913 *versus* 9,884), em relação ao tratamento convencional, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 362.776 *versus* terapia convencional.

Estudo de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário (AIO) comparou o cenário com e sem vedolizumabe num horizonte de cinco anos. Adotou-se uma abordagem mista, baseada em demanda aferida e dados epidemiológicos. No cenário base, a análise estimou 798 pacientes a serem tratados com vedolizumabe no primeiro ano, chegando a 1.645 no quinto ano. Em 5 anos, a incorporação de vedolizumabe acarretaria num impacto orçamentário de R\$ 182,9 milhões ao SUS.

Considerações finais: A incorporação de vedolizumabe, um medicamento biológico com mecanismo de ação diferente dos anti-TNFs, disponíveis no SUS, supre a necessidade médica não atendida por um tratamento eficaz e seguro para pacientes com contraindicação aos anti-TNFs e para aqueles que, segundo o PCDT, devem interromper o tratamento com anti-TNF no caso de não resposta após 2/3 doses do medicamento.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3 DESCRIÇÃO CLÍNICA

3.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A doença de Crohn é uma doença inflamatória intestinal, caracterizada pela ocorrência de inflamação crônica que pode acometer qualquer parte do trato gastrointestinal, desde a boca até o ânus. Entretanto, as partes comumente afetadas pela doença são o íleo terminal, ceco, área perianal e cólon. As lesões oriundas da DC se apresentam de forma alternada; ou seja, há áreas de inflamação em vários graus (p.ex. eritema, friabilidade, erosões, úlceras) interpostas com a mucosa de aparência normal (3–5).

A etiologia da doença de Crohn inclui fatores genéticos, imunológicos e ambientais (p.ex. tabagismo; dieta pobre em fibras e vitamina D; exposição a antibióticos, contraceptivos orais e anti-inflamatórios não esteroidais), os quais podem contribuir para o risco de aparecimento e/ou progressão da doença (4). As doenças inflamatórias intestinais originam um quadro de disbiose (desequilíbrio da flora bacteriana), o que reduz a diversidade do microbioma intestinal. Assim, acredita-se que a doença de Crohn, aparentemente, pode ser desencadeada por alterações neste microbioma ou pela ruptura da mucosa intestinal (3).

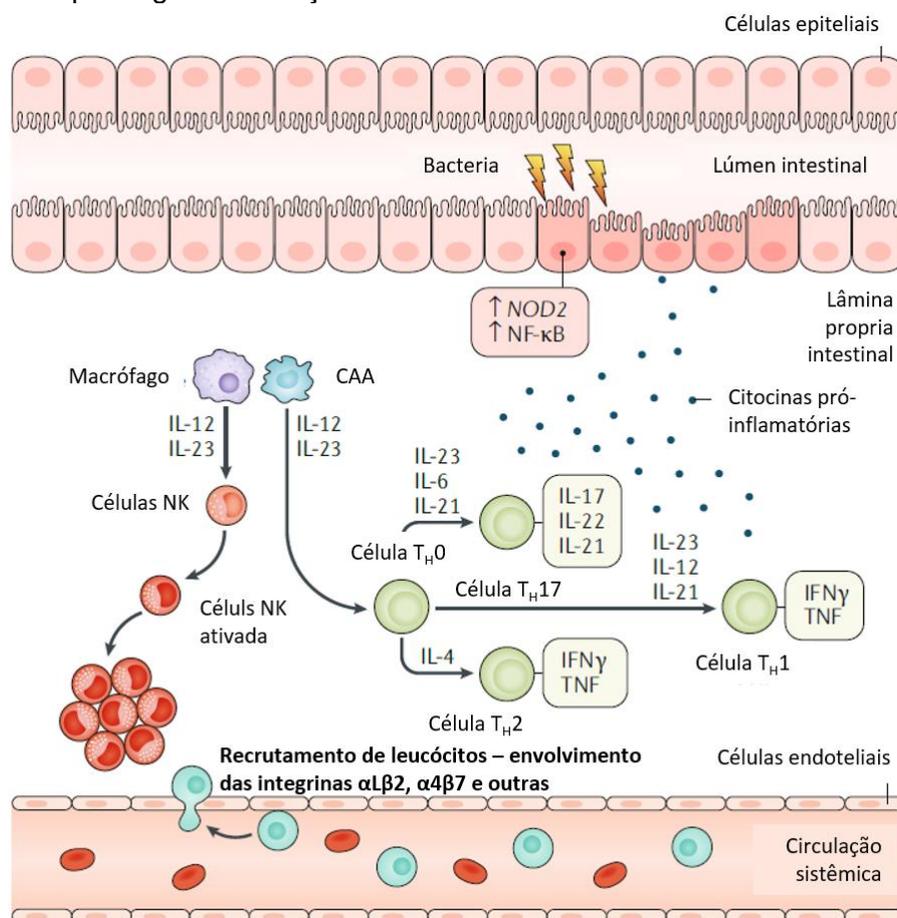
De forma fisiopatológica, a doença de Crohn promove a inflamação do trato gastrointestinal devido ao prejuízo da função da barreira intestinal, bem como à desregulação das respostas imunes (inata e adaptativa) e da microbiota intestinal. A disfunção da barreira epitelial (devido a, por exemplo, polimorfismos em *NOD2* e genes da via de sinalização do fator nuclear- κ B [NF- κ B]) resulta no conteúdo luminal entrando na lâmina própria. Nesse contexto, as células dendríticas ativam células T inflamatórias, como células T *helper* 0 (T_H0) *naïve*, células T_H1 , células T_H17 e células T_H2 , as quais produzem citocinas pró-inflamatórias, como interferon- γ e fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*, TNF). Além disso, em resposta ao conteúdo luminal, os macrófagos produzem as citocinas pró-inflamatórias interleucinas 12 (IL-12) e IL-23, que ativam as células *natural killer* (NK), resultando na perpetuação da inflamação intestinal com produção de citocinas pró-inflamatórias. Os conteúdos luminiais incluem componentes da dieta e a microbiota intestinal. IL-4, IL-6, IL-21 e IL-22 também são

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

produzidos por células T_H0 em resposta à ativação de células dendríticas (4). Somado a este contexto, **as integrinas presentes na superfície dos leucócitos, como a $\alpha4\beta7$, são fundamentais na “fase de rolamento” dessas células, pois elas se ligam à molécula-1 de adesão da célula de adressina da mucosa (do inglês, *mucosal addressin cell adhesion molecule-1 – MAdCAM-1*), proporcionando a entrada de mais células T na lâmina própria (Figura 1)**. Outra característica que aumenta essa migração para os locais de inflamação é a remodelagem da matriz extracelular por meio de metaloproteínas (4–6).

Figura 1. Fisiopatologia da doença de Crohn



CAA: Células apresentadora de antígeno; T_H : Linfócito T *Helper*; IFN: interferon; IL: Interleucina; NK: *Natural Killer*; NF: Fator nuclear; *NOD2*: gene Nodulation Factor 2; TNF: Fator de Necrose Tumoral, do inglês *Tumor Necrosis Factor*
Adaptado de Roda et al. 2020 (4)

Os principais sinais e sintomas presentes entre os indivíduos com doença de Crohn envolvem: dor abdominal crônica, náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso, obstrução e lesões perianais, podendo haver a presença de febre ou calafrios. Além disso, pelo fato da doença de Crohn também ser uma doença progressiva e destrutiva, até metade dos pacientes desenvolvem manifestações e complicações sistêmicas

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

extraintestinais: dermatológicas (p.ex. estomatite aftosa, psoríase), vasculares (p.ex. hipertensão portal, tromboembolismo), artropatias (p.ex. artrite, espondilite anquilosante), inflamatórias (p.ex. asma, pericardite, esclerose múltipla), oculares (p.ex. uveíte, esclerite), respiratórias (p.ex. infecções torácicas), hepatobiliares (p.ex. cirrose, câncer colorretal) e outras (p.ex. doença óssea metabólica) (3,4).

O diagnóstico da doença de Crohn é realizado por meio dos achados clínicos, exames de imagens endoscópicos e/ou radiológicos. Por vezes, um exame histopatológico pode ser necessário, no qual comumente se encontram infiltrados de linfócitos, células plasmáticas e granulócitos, por exemplo, com distorção da arquitetura da cripta intestinal (3). Alguns testes sorológicos também podem auxiliar no diagnóstico da doença de Crohn, incluindo anticorpos contra *saccharomyces cerevisiae* (ASCA) e anticorpos citoplasmáticos antineutrófilos (ANCA). Essencialmente, um diagnóstico diferencial para doença de Crohn deve ser realizado entre as seguintes condições clínicas: colites (infecciosa, isquêmica, por radiação, induzida por medicamentos, ulcerativa e microscópica), doença celíaca e síndrome do intestino irritável (7). Ressalta-se que o diagnóstico tardio da doença de Crohn está relacionado a aumento no dano intestinal, na fibrose e na incapacidade relacionada à doença (5).

A doença de Crohn apresenta grande variação fenotípica. A classificação de Montreal, descreve a doença de Crohn em tipos segundo a idade do indivíduo ao diagnóstico, bem como a localização e comportamento da doença (**Quadro 1**) (3,7). Assim, a apresentação fenotípica recebe um código, por exemplo A2L3B1, que corresponde a paciente com idade entre 17 e 40 anos ao diagnóstico, acometimento ileocolônico não estenosante, não penetrante (5).

Quadro 1. Classificação de Montreal da doença de Crohn

Critério	Código
Idade ao diagnóstico	A1 ≤16 anos A2 17-40 anos A3 >40 anos
Localização	L1 íleo terminal L2 cólon L3 ileocolônica L4 trato digestivo superior isolado*
Comportamento	B1 não estenosante, não penetrante B2 estenosante B3 penetrante p doença perianal†

* L4 é um modificador que pode ser adicionado a L1-L3 quando há doença do trato digestivo superior concomitante

† "p" é adicionado a B1-B3 quando há doença perianal concomitante

Fonte: traduzido de Satsangi et al (2006) (8)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Com relação à gravidade da doença, a *American College of Gastroenterology* (AGA) recomenda o índice de atividade da doença de Crohn (do inglês, *Crohn's disease activity index* – CDAI), para classificar a doença em: remissão, doença leve a moderada, doença moderada a grave, e doença grave (**Quadro 2**). O CDAI dá um escore que varia de 0 a mais de 600, com base em um diário de sintomas mantido pelo paciente por 7 dias, com a sua avaliação do bem-estar geral, mudança de peso, características de doença extraintestinal, uso de medicamentos antidiarreicos, presença de massa abdominal e níveis de hematócrito (Anexo 1) (9,10).

Quadro 2. Escore CDAI e apresentação da doença conforme gravidade

Gravidade da doença	Escore CDAI	Apresentação clínica
Remissão	<150	O paciente é assintomático (não há sequelas inflamatórias sintomáticas) e pode ter respondido à terapia e não ter doença residual ativa
Leve a moderada	150-220	Paciente em atendimento ambulatorial com capacidade de tolerar alimentação oral sem apresentar quadros negativos (desidratação; toxicidade sistêmica, como febre alta, calafrios e prostração; sensibilidade abdominal; massa dolorosa; obstrução intestinal; ou perda de peso > 10%)
Moderada a grave	220-450	O paciente falhou na resposta ao tratamento para DC leve a moderada, ou apresenta sintomas mais proeminentes de: febre, perda significativa de peso, dor ou sensibilidade abdominal, náuseas ou vômitos intermitentes (sem achados obstrutivos), ou anemia significativa
Grave	>450	Apesar da introdução de corticosteroides convencionais ou de medicamentos biológicos em pacientes ambulatoriais, os sintomas da doença persistem, tais como febre alta, vômito recorrente, evidência de obstrução intestinal, sinais peritoneais significativos, caquexia ou abscesso

Fonte: (9,10)

O Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) também pode ser utilizado para classificar a doença quanto à gravidade, e apresenta boa correlação com o CDAI. Assim como na ferramenta de índice de atividade, são avaliados o bem-estar geral, a dor abdominal, o número de evacuações líquidas, a presença de massa abdominal e as complicações extraintestinais (Anexo 2). IHB ≥ 8 corresponde à doença moderada a grave, no qual os pacientes apresentam estado geral comprometido, além de pelo menos um dos sintomas

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

a seguir: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (**Quadro 3**) (11).

Quadro 3. Índice de Harvey-Bradshaw e apresentação da doença conforme gravidade

Gravidade da doença	IHB	Apresentação clínica
Remissão sintomática	≤4	Sem sintomas e sem uso de corticosteroide. Pacientes que necessitam de corticosteroide para permanecerem assintomáticos não são classificados como em remissão.
Leve a moderada	5-7	Geralmente em atendimento ambulatorial, toleram bem a alimentação, estão bem hidratados e não apresentam perda de peso superior a 10%, sinais de toxicidade, massas dolorosas à palpação ou sinais de obstrução intestinal
Moderada a grave	≥8	Usualmente estão com o estado geral bastante comprometido e apresentam ainda um ou mais dos seguintes sintomas: febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3 ou mais evacuações por dia)
Manifestações graves/fulminantes	≥8	Não alcançaram sucesso com o tratamento ambulatorial ou se apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais obstrutivos intestinais

Fonte: PCDT da doença de Crohn (2017) (11)

3.2 EPIDEMIOLOGIA

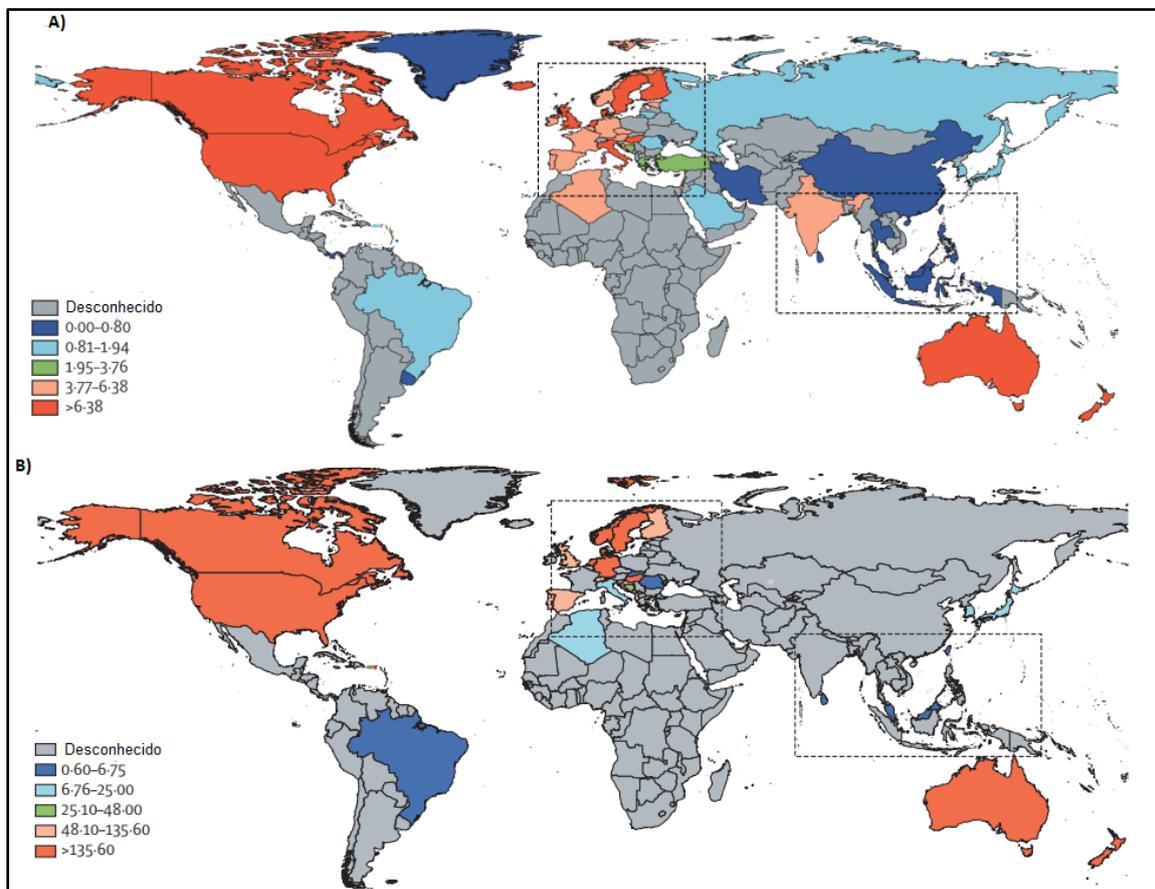
Mundialmente, a incidência da doença de Crohn varia entre 3-20 casos por 100.000 indivíduos, sendo o número de casos levemente maior entre as mulheres, além de geralmente ocorrer na segunda e terceira décadas de vida, apesar de poder estar presente em todas as faixas etárias. A doença é mais frequente em países desenvolvidos, como aqueles da América do Norte e Europa, que possuem incidência de 6-23 casos e 0-15 casos por 100.000 indivíduos, respectivamente. A prevalência nessas regiões gira em torno de 50 por 100.000 indivíduos, variando entre 1-322 casos (Europa) e 96-318 casos (América do Norte). Na América do Sul, estima-se uma incidência e prevalência menores em comparação com as regiões anteriormente descritas, sendo de, respectivamente, 0-3 e 1-41 casos por 100.000 indivíduos (3,12–14) (**Figura 2**). Um

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

estudo conduzido no Brasil indicou uma incidência de 3,5 e uma prevalência de 14,8 casos por 100.00 indivíduos para a doença de Crohn (15).

Figura 2. (A) Incidência e (B) prevalência por 100.000 indivíduos (1990-2016)



Fonte: adaptado de Ng, 2017 (12)

Nas últimas décadas, tem-se observado um crescimento de casos de doença de Crohn em diferentes regiões do mundo. A incidência média na Europa, por exemplo, subiu de 1 caso a cada 100.000 indivíduos em 1962 para 6,3 a cada 100.000 em 2010 (16).

Outro estudo brasileiro avaliou a frequência de admissões por doença de Crohn em um hospital ao longo de 20 anos (1980-1999). Do primeiro para o segundo quinquênio, o estudo registrou um crescimento de 17 para 31 casos de doença de Crohn por 10.000 atendimentos. O estudo ainda indicou que a dor abdominal foi o principal sintoma reportado pelos pacientes (83%), que 29% apresentavam manifestações extraintestinais (sendo a maior parte, manifestações articulares – 83%). Ao longo de um acompanhamento de 10 anos (1990-1999), 83% dos pacientes foram hospitalizados em algum momento, 57% foram submetidos a procedimentos cirúrgicos e 10% foram a óbito (17).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Nos últimos anos, o número de pacientes com doença de Crohn que realizam procedimentos cirúrgicos têm diminuído. Um dos motivos é decorrente das novas alternativas terapêuticas que foram desenvolvidas e estão sendo utilizadas para o tratamento dessa doença. Ainda assim, essa é uma doença que possui uma elevada mortalidade relacionada à condição clínica (25-50% dos casos), incluindo complicações pós operatórias, câncer intestinal e má nutrição (16,18).

3.3 TRATAMENTO

O tratamento da doença de Crohn é orientado segundo o fenótipo da doença, abarcando fatores como a gravidade, a localização e subtipo da doença. Além disso, uma terapia mais precoce e intensiva pode ser requerida para aqueles que possuem riscos de apresentar uma doença mais agressiva (p.ex. diagnóstico antes dos 30 anos de idade, envolvimento anatômico extenso, doença perianal, úlceras profundas, cirurgia prévia, doença restritiva e/ou penetrante) (3). Pelo fato de não haver uma terapia curativa disponível para a doença de Crohn, o objetivo principal do tratamento farmacológico consta em induzir a remissão da doença, seguindo-se com a manutenção terapêutica como forma de prevenir uma recidiva da doença. Conseqüentemente, almeja-se a redução de sintomas, a melhora da qualidade de vida e a prevenção de complicações a longo prazo nos pacientes (10,19).

Atualmente, medicamentos de diferentes classes farmacológicas podem ser empregados no tratamento da doença de Crohn. Dentre estes, podem-se citar cinco grupos principais (3,10,19,20).

- Aminossalicilatos: p.ex. mesalazina, balsalazida, sulfassalazina, olsalazina;
- Corticosteroides: p.ex. prednisona, prednisolona, hidrocortisona, metilprednisolona, budesonida, beclometasona;
- Agentes imunomoduladores (imunossupressores): p.ex. tiopurinas (p.ex. azatioprina, mercaptopurina), metotrexato, tacrolimus, ciclosporina;
- Anticorpos (produtos biológicos): p.ex. anti-TNF- α (p.ex. infliximabe, adalimumabe, certolizumabe pegol); inibidores de moléculas de adesão, também denominados de agentes anti-integrinas (p.ex. natalizumabe, vedolizumabe); inibidores de IL-12 e IL-23 (p.ex. ustekinumabe);
- Antibióticos: p.ex. metronidazol, ciprofloxacino.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3.3.1 Tratamentos convencionais

O tratamento convencional da doença de Crohn se baseia no uso de aminossalicilatos, corticosteroides, agentes imunomoduladores e antibióticos. Os aminossalicilatos são utilizados por apresentarem efeito anti-inflamatório no intestino. Ressalta-se que o uso isolado da mesalazina aparenta produzir um fraco efeito na indução da remissão ou prevenção de recaídas da doença; porém, a associação de mesalazina com sulfassalazina é indicada na doença de Crohn colônica leve com lesões superficiais. Já os corticosteroides são a base da terapia para induzir a remissão da doença de Crohn, sendo os tratamentos de primeira linha para controlar a doença ativa (exacerbações, crises). Seus efeitos imunossupressores resultam da ligação aos receptores intranucleares, os quais regulam diferentes fatores de transcrição. Assim, há a inibição da ativação do fator nuclear kappa B e, conseqüentemente, há a diminuição na produção de citocinas pró-inflamatórias (p.ex. TNF- α) (10,19,21,22).

Sobre os agentes imunomoduladores, as tiopurinas (bloqueadores de Rac1 e antimetabólitos da purina) podem ser utilizadas como terapia de primeira linha para a prevenção de recidiva da doença de Crohn naqueles pacientes que alcançaram a remissão com o uso de corticosteroides; ou seja, o objetivo de tais agentes está na manutenção da remissão desta doença devido a sua grande latência de efeito. Por outro lado, o metotrexato (inibidor da diidrofolato redutase, da síntese de citocinas e de eicosanoides) pode ser indicado para pacientes com doença de Crohn dependentes ou refratários aos corticosteroides, refratários à azatioprina ou intolerantes a outros imunomoduladores. Por fim, os antibióticos apresentam indicação de uso para o controle da doença de Crohn leve a moderada associada às fístulas e aos abscessos ou que não responde aos aminossalicilatos (19,21,22).

3.3.2 Tratamentos de primeira linha com agentes anti-TNF

Os agentes anti-TNF revolucionaram o tratamento da doença de Crohn nas últimas duas décadas, apresentando grande efetividade para o manejo da doença de Crohn moderada a grave, além de poderem ser utilizados de forma isolada ou em combinação com imunomoduladores (3,4). De forma geral, os anticorpos anti-TNF apresentam múltiplos mecanismos de ação (p.ex. neutralização do TNF- α , sinalização reversa, apoptose, citotoxicidade), possuindo predileção para serem distribuídos no interior do tecido inflamado. Além disso, esses agentes têm a capacidade de esgotar a

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

superexpressão de TNF- α ao se ligar às formas solúvel e transmembrana do mesmo, inibindo a ligação aos seus receptores e bloqueando os sinais pró-inflamatórios ou moléculas reguladas positivamente pelo TNF- α (23). Entre os agentes anti-TNF utilizados no manejo da doença de Crohn estão: infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol. Enquanto o infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico e possui administração intravenosa, o adalimumabe (anticorpo monoclonal humanizado) e o certolizumabe pegol (fragmento Fab peguilado de um anticorpo monoclonal humanizado recombinante) possuem administração subcutânea (3,10,23).

3.3.3 Tratamentos após a falha aos agentes anti-TNF

Apesar do avanço no tratamento da doença de Crohn nas últimas décadas, este ainda pode apresentar falha aos agentes anti-TNF por diferentes razões, incluindo a falta de efetividade terapêutica e problemas relacionados à tolerabilidade. Pode-se citar como exemplo aqueles pacientes que têm a doença de Crohn, mas não possuem um processo inflamatório, sendo que a diarreia ou a dor abdominal podem ser resultantes de estenose ou crescimento excessivo de bactérias no intestino delgado. Outro motivo pode ter um fundamento mecanicista, atrelando-se a fatores do próprio medicamento em termos de farmacocinética e/ou farmacodinâmica: o paciente apresenta a inflamação, porém o bloqueio do TNF- α não altera a cascata inflamatória; ou o fármaco alcança baixas concentrações dentro do organismo por diferentes motivos, tais como obesidade, tabagismo, baixas concentrações de albumina e desenvolvimento de imunogenicidade. A gravidade da doença também pode influenciar essa resposta, onde se observa que algumas terapias anti-TNF têm demonstrado menor eficácia em tecido inflamado altamente ativo. O entendimento sobre a falha aos agentes anti-TNF e a busca de novas alternativas terapêuticas é extremamente importante, pois esse problema é comum entre os pacientes com doença de Crohn, atingindo cerca de 25% até 40% deles (24–26).

Dessa forma, após uma falha terapêutica com o uso de agentes anti-TNF na doença de Crohn, há a indicação de uso dos agentes anti-integrinas, por exemplo. O vedolizumabe (2ª geração – anticorpo monoclonal IgG1 humanizado) surge com um mecanismo de ação específico ao interagir com a integrina- $\alpha 4\beta 7$, interferindo na ligação dessa proteína à MAdCAM-1, que é uma molécula expressa exclusivamente no endotélio intestinal. Por consequência, ocorre a inibição do direcionamento das células T para o intestino. Esse cenário confere ao vedolizumabe uma vantagem específica na segurança a longo prazo. Vedolizumabe está indicado para induzir e manter a remissão da doença

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

de Crohn refratária e luminal. Além disso, esse anticorpo de 2ª geração apresenta um perfil de segurança favorável, pois não atua sobre a integrina $\alpha 4\beta 1$ e, conseqüentemente, não gera interferência na molécula-1 de adesão celular vascular (do inglês, *vascular cell adhesion molecule-1* – VCAM-1) e nem no tráfego de leucócitos dentro do sistema nervoso central (19,20,27).

Os agentes inibidores de IL-12 e IL-23, que desempenham um importante papel na transição da ativação da imunidade inata para a adaptativa, também podem ser administrados aos pacientes com doença de Crohn moderada a grave e que falharam previamente ao tratamento com os anti-TNFs. Um exemplo é o ustekinumabe, um anticorpo monoclonal IgG1k humano indicado para induzir e manter a remissão da doença de Crohn e que se liga à subunidade p40 compartilhada pelas IL-12 e IL-23. Assim, evita-se a interação de tais ILs com seus receptores específicos na superfície de células NK e T. Sabe-se que essas ILs interagem, principalmente, com células Th1 e subconjuntos de Th17, que apresentam papel na patogênese da inflamação intestinal (3,20,27).

3.3.4 Tratar para atingir o alvo (*treat-to-target*) na doença de Crohn

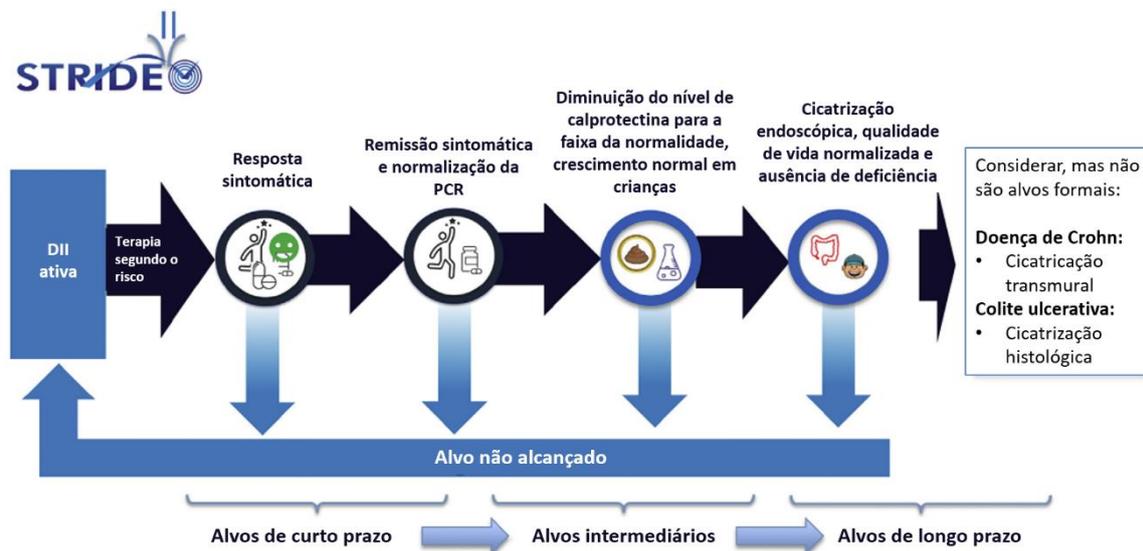
O programa *Selecting Therapeutic Targets in IBD* (STRIDE) foi iniciado pela *International Organization for the Study of IBD* (IOIBD) em 2013 usando um processo de consenso de especialistas baseado em evidências. A atualização das recomendações sobre os alvos terapêuticos (STRIDE-II) foi publicada em abril de 2021. Segundo essa iniciativa, a introdução oportuna e o ajuste de medicamentos apropriados de acordo com objetivos de tratamento bem definidos (*treat-to-target*) são a base fundamental para o gerenciamento da doença de Crohn e da colite ulcerativa. Nessa atualização, os desfechos reportados pelos pacientes são prioritários, e devem ser avaliados precocemente e frequentemente (28).

A resposta clínica é considerada um alvo imediato do tratamento, e a remissão clínica é considerada um alvo intermediário (**Figura 3**). Segundo o STRIDE-II, a resposta clínica em adultos é definida pela diminuição de pelo menos 50% no PRO2¹ (dor abdominal e frequência de evacuações) (**Tabela 1**). A remissão clínica em adultos é caracterizada por PRO2 com dor abdominal ≤ 1 e frequência de fezes ≤ 3 , ou IHB < 5 . A remissão clínica deve ser considerada como um alvo intermediário obrigatório, mas, além

¹ Patient-reported outcomes com dois itens

disso, a melhora objetiva nas medidas de inflamação deve ser subsequentemente mostrada. A resposta clínica ou remissão são insuficientes para serem usados como alvos de tratamento de longo prazo (28).

Figura 3. Alvos terapêuticos das doenças inflamatórias intestinais segundo o STRIDE-II



Adaptado de: Turner et al., 2021 (28)

DII: doença inflamatória intestinal; PCR: proteína-C reativa

Tabela 1. Ferramenta *Patient-Reported Outcomes-2* (PRO2)

Variável	Dias							Média dos 7 dias	Fator multiplicador	Total
	1	2	3	4	5	6	7			
Frequência de evacuações líquidas ou pastosas										
Dor abdominal (0- sem dor; 1- dor leve; 2- dor moderada; 3- dor acentuada)										
PRO2 total										

Adaptado de Khanna et al. 2014 (29)

3.3.5 Diretrizes clínicas

3.3.5.1 European Crohn's and Colitis Organisation

Em 2020, a *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) publicou a diretriz de 2019 que aborda o manejo clínico de pacientes com DC. A seguir, são apresentadas as recomendações para o cuidado destes pacientes (30):

- Indução de remissão:

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- É recomendado o uso de corticosteroides sistêmicos para a indução da resposta clínica e remissão. A diretriz contraindica o uso de tiopurinas como monoterapia para a indução da remissão da DC luminal moderada a grave.
- A diretriz recomenda o uso de inibidores de TNF (infiximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol) para induzir a remissão em pacientes com doença de Crohn moderada a grave que não responderam à terapia convencional.
 - É recomendado a terapia combinada de infiximabe com tiopurina para induzir a remissão em pacientes com doença de Crohn moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional. Entretanto, não é indicada a utilização de adalimumabe e tiopurinas ao invés de adalimumabe (monoterapia) para o alcance remissão e resposta clínicas.
- **Vedolizumabe e ustequinumabe são recomendados para indução de remissão em pacientes com doença de Crohn moderada a grave com resposta inadequada à terapia convencional e/ou terapia anti-TNF. Adicionalmente, ambos são recomendados para o tratamento da doença de Crohn luminal ativa moderada a grave em pacientes que falharam anteriormente na terapia com anti-TNF.**
- Manutenção da remissão:
 - Não é recomendado pelo protocolo o uso de ácido 5-aminossalicílico oral para manutenção da remissão induzida por medicamento em pacientes com doença de Crohn.
 - As tiopurinas são recomendadas para a manutenção da remissão em pacientes com doença de Crohn dependente de esteroides. É recomendado o uso de metotrexato administrado por via parenteral para a manutenção da remissão em pacientes com doença de Crohn dependente de esteroides.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- Em pacientes com doença de Crohn que alcançaram remissão com agentes anti-TNF, é recomendado o tratamento de manutenção usando o mesmo medicamento.
- **A diretriz recomenda o uso de vedolizumabe e ustequinumabe para manter a remissão clínica em pacientes com doença de Crohn que alcançaram remissão com estes medicamentos.**
- É descrito pela diretriz que em pacientes com doença de Crohn em remissão clínica sob tratamento com anti-TNF, não há evidências suficientes para recomendar ou não o uso de monitoramento de drogas terapêuticas proativas para melhorar os resultados clínicos em comparação com os cuidados de rotina.
- Em pacientes com doença de Crohn que perderam a resposta a um agente anti-TNF, não há evidências suficientes atualmente para recomendar ou não o uso de monitoramento proativo de drogas terapêuticas para melhorar os resultados clínicos.
- A diretriz sugere a continuação de tiopurinas em pacientes com doença de Crohn em remissão de longo prazo com terapia de manutenção com tiopurina, pois o risco de recidiva é maior quando o tratamento é interrompido.
- Em pacientes com doença de Crohn que alcançaram remissão de longo prazo com a combinação de infliximabe ou adalimumabe + imunossuppressores, é sugerido o tratamento com infliximabe ou adalimumabe (monoterapia).
- A diretriz ainda indica que não há evidências suficientes para recomendar a continuação ou retirada da terapia anti-TNF em pacientes com doença de Crohn após atingir a remissão de longo prazo, e que a decisão deve ser individualizada.

3.3.5.2 American Gastroenterological Association

Em 2021, o *American Gastroenterological Association* (AGA) atualizou suas diretrizes sobre o cuidado de pacientes com doença de Crohn. A seguir, são

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

apresentadas as recomendações para o manejo dos pacientes com doença moderada a grave (31):

- Em pacientes ambulatoriais adultos com doença de Crohn moderada a grave, a AGA recomenda o uso de anti-TNF em vez de nenhum tratamento para indução e manutenção da remissão.
- Em pacientes ambulatoriais adultos com doença de Crohn moderada a grave, a AGA sugere o uso de vedolizumabe em vez de nenhum tratamento para a indução e manutenção da remissão.
- Em pacientes ambulatoriais adultos com doença de Crohn moderada a grave, a AGA recomenda o uso de ustequinumabe em vez de nenhum tratamento para a indução e manutenção da remissão.
- Em pacientes ambulatoriais adultos com doença de Crohn moderada a grave, a AGA sugere contra o uso de natalizumabe em vez de nenhum tratamento para a indução e manutenção da remissão.
- Em pacientes ambulatoriais adultos com doença de Crohn moderada a grave que são virgens de drogas biológicas, a AGA recomenda o uso de infliximabe, adalimumabe ou ustequinumabe em vez de certolizumabe pegol para a indução da remissão e sugere o uso de vedolizumabe em vez de certolizumabe pegol para a indução da remissão.
- **Em pacientes ambulatoriais adultos com doença de Crohn moderada a grave que nunca responderam ao anti-TNF (não resposta primária), a AGA recomenda o uso de ustequinumabe e sugere o uso de vedolizumabe em vez de nenhum tratamento para a indução da remissão.**
- Em pacientes ambulatoriais adultos com doença de Crohn moderada a grave que responderam anteriormente ao infliximabe (não resposta secundária), a AGA recomenda o uso de adalimumabe ou ustequinumabe e sugere o uso de vedolizumabe em vez de nenhum tratamento para a indução da remissão.

3.3.5.3 Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

As Diretrizes de Doença de Crohn, publicadas em 2018, estão organizadas de acordo com os medicamentos. Com relação aos medicamentos biológicos, o GEDIIB recomenda (32):

- Infiximabe
 - O infliximabe é eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional.
 - O infliximabe apresenta eficácia na doença de Crohn fistulizante.
 - O infliximabe é eficaz na prevenção da recidiva da doença de Crohn em pacientes submetidos à ileocolectomia.
 - A terapia combinada de infliximabe com azatioprina promove melhores resultados clínicos quando comparada à monoterapia com infliximabe ou azatioprina.

- Adalimumabe
 - O adalimumabe é eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional.
 - O adalimumabe pode apresentar eficácia na doença de Crohn fistulizante.
 - O adalimumabe é eficaz na prevenção da recidiva da doença de Crohn em pacientes submetidos à ileocolectomia
 - Não há evidência de benefício clínico na associação de adalimumabe com azatioprina em pacientes com doença de Crohn moderada a grave.

- Certolizumabe pegol

CONFIDENCIAL

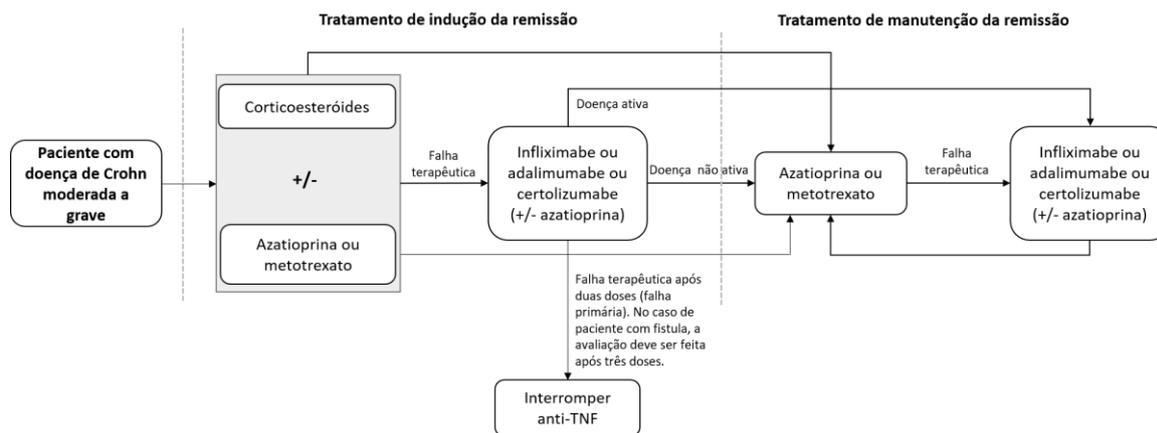
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

- O certolizumabe pegol é eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional.
- O certolizumabe pegol pode apresentar benefícios clínicos quando utilizado em pacientes com doença de Crohn moderada a grave com falha ou intolerância ao infliximabe.
- **Vedolizumabe**
 - **O vedolizumabe é eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional e com falha à terapia anterior com biológicos anti-TNF.**
 - **O vedolizumabe pode apresentar eficácia na doença de Crohn fistulizante perianal.**
- **Ustequinumabe**
 - O ustequinumabe é eficaz na indução e na manutenção da remissão da doença de Crohn em pacientes com atividade moderada a grave refratária à terapia convencional, incluindo pacientes com falha anterior à terapia anti-TNF.

3.3.5.4 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde

O algoritmo de tratamento da doença de Crohn moderada a grave recomendado pelo PCDT do Ministério da Saúde, publicado em 2017, é apresentado na Figura 4 (11).

Figura 4. Algoritmo de tratamento da doença de Crohn moderada a grave segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde



Elaboração própria a partir do PCDT de Doença de Crohn (2017) (11)

▪ **Indução da remissão:**

- Prednisona até a resolução dos sintomas e a cessação da perda de peso. Para pacientes corticodependentes, associar azatioprina ou metotrexato.
- A azatioprina também é eficaz em induzir a remissão da doença de Crohn, 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.
- Para pacientes com IHB igual ou superior a 8, 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-TNFs infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol.

- **A terapia com anti-TNF deverá ser suspensa se não houver resposta após 2 doses**, resposta está definida por uma redução de pelo menos 3 pontos do IHB. Em pacientes com fístula essa avaliação deve ser realizada após 3 doses.

▪ **Manutenção da remissão**

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- Para pacientes que alcançaram a remissão com corticosteroides ou azatioprina, utilizar azatioprina na manutenção.
- Para os pacientes que entraram em remissão com o uso de metotrexato, pode-se manter este fármaco.
 - Em caso de falha na manutenção da remissão, caracterizada por progressão de sintomas e recorrências apesar do uso de azatioprina ou metotrexato, recomenda-se utilizar infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol até a falha (incluindo necessidade de cirurgia), sendo reavaliado sua manutenção a cada 12 meses.
- Para pacientes que alcançaram a remissão com anti-TNF, continuar o tratamento enquanto houver clara evidência de doença ativa, com reavaliações a cada 12 meses.
 - Pacientes em tratamento de manutenção que tiverem perda de resposta podem mudar de agente anti-TNF.

3.4 Carga da doença

A doença de Crohn é uma condição que gera relevantes impactos nos números de morbidade e mortalidade. Nesta população, algumas evidências apontam que a média de idade no momento do diagnóstico e do óbito são de, respectivamente, cerca de 25-40 e ≥ 60 anos, respectivamente. Além disso, os pacientes com doença de Crohn apresentam taxas de mortalidade padronizadas especialmente elevadas em decorrência de diferentes complicações, tais como cânceres de intestino delgado, colorretal, trato biliar e tecidos linfoides e hematopoiéticos, bem como de doenças gastrointestinais (p.ex. fístula e abscesso da parede abdominal, insuficiência intestinal), doenças pulmonares, infecções (p.ex. pneumonia, infecções do trato urinário, sepse), complicações perioperatórias e amiloidose (33–36).

Somado a este cenário, os pacientes com doença de Crohn sofrem impacto negativo relevante na sua qualidade de vida. Isto se deve, principalmente, pela ocorrência de sintomas incômodos, como a dor abdominal (tanto na fase da doença ativa quanto na existência de dor crônica), que predispõem o paciente à ansiedade e à depressão. Além disso, mais de 90% dos pacientes com alguma doença inflamatória intestinal se

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

apresentam em um estado de má nutrição, o que pode ser resultante da presença de inflamação, fístula, estenose, anorexia, alteração da microbiota intestinal, hipoalbuminemia, má absorção e cronicidade da doença. Consequentemente, tais indivíduos apresentam deficiência de diversos nutrientes (p.ex. cálcio, folato, zinco, vitamina B12, vitamina D) (7).

Ainda em relação ao impacto na qualidade de vida, sabe-se que metade dos indivíduos com doença de Crohn desenvolvem, em um período de cerca de 10 anos após o diagnóstico da doença, complicações intestinais (p.ex. estenoses, fístulas). Também, a ocorrência de manifestações sistêmicas extraintestinais pode fazer com que o paciente necessite de hospitalizações devido às complicações e realização de cirurgias. Entre tais manifestações, comumente estão, por exemplo, eritema nodoso, artrite e trombose venosa profunda (4,35). Por fim, há um impacto relevante nas mulheres que possuem doença inflamatória intestinal, pois estas apresentam um risco maior de desfechos adversos durante o período da gravidez, particularmente quando há a doença ativa (7).

Também é relevante o impacto negativo do uso prolongado de corticosteroides. O uso pontual desses medicamentos é fundamental no tratamento de exacerbações da doença de Crohn; entretanto, o uso crônico de corticosteroides está relacionado a eventos adversos importantes, como perda óssea, tromboembolismo venoso, problemas de cicatrização, hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e hiperglicemia, distúrbios do sono e desenvolvimento de catarata (37,38). Estudo retrospectivo da base de dados da *Veterans Health Administration* dos EUA, mostrou que dentre pacientes com doença inflamatória intestinal, aqueles que haviam utilizado corticosteroides de forma prolongada apresentaram mais complicações de tromboembolismo venoso, fraturas e infecções que pacientes sem registro de uso crônico (38).

Estudo conduzido no Canadá e Alemanha demonstrou os pacientes relataram mais uso de corticosteroides do que seus médicos acreditavam, apontando para um uso não monitorado importante dessa classe de medicamentos (39). Apesar da ausência de estudo brasileiro semelhante, acredita-se que no país os pacientes com doença inflamatória intestinal também utilizem corticosteroides de forma autônoma (automedicação) e de forma crônica, tendo em vista a facilidade de acesso a esses medicamentos.

Estudos brasileiros mostram o acometimento de adultos jovens, ou seja, da população economicamente ativa pela doença de Crohn, variando de uma média de

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

idade ao diagnóstico de 36-43 (\pm 14-16) anos, ou apontando que quase 60% dos indivíduos com doença de Crohn recebem tal diagnóstico durante a faixa etária de 17-40 anos. Também é possível observar a predominância do sexo feminino (55-63%). Essa população sofre os impactos da doença, principalmente devido às manifestações clínicas apresentadas por tais pacientes, tais como perda de peso, dor e distensão abdominal, náuseas e vômitos, diarreia, muco e sangue nas fezes, comportamento inflamatório e fistulizante perianal, astenia, má nutrição, insônia, entre outros (40–42).

Já foi descrito o grave impacto na qualidade de vida dos pacientes brasileiros com doença de Crohn moderada a grave, além de prejuízo na produtividade do trabalho e aumento no número de cirurgias e hospitalizações, quando em comparação àqueles sem nenhuma ou com atividade leve da doença. No questionário de qualidade de vida *36-item Short-Form Health Survey* (SF-36) (onde pontuações maiores refletem um estado de saúde mais favorável), os desfechos reportados pelos pacientes com doença de Crohn moderada a grave, em relação ao grupo comparador mencionado acima, têm pontuações significativamente menores em todos os domínios (exceto para vitalidade): capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor corporal, percepções gerais de saúde, função social, função emocional e saúde mental. Além disso, ainda na comparação entre tais grupos de pacientes com doença de Crohn, aqueles com a doença moderada a grave apresentam, significativamente, maiores taxa de absenteísmo no trabalho (mediana: 4,7% *versus* 0,0%) e no prejuízo total da atividade (mediana: 50% *versus* 20%) (43).

Em termos econômicos, é possível observar o grande impacto que a doença de Crohn provoca aos sistemas de saúde e governos. Nos Estados Unidos da América, os custos diretos de saúde por paciente com doença de Crohn por ano giram em torno de 24 mil dólares, contra cerca de 7 mil dólares para aqueles pacientes sem doença inflamatória intestinal. Ainda, os custos indiretos também são significativamente maiores para o grupo de pacientes com a doença, como aqueles relacionados à perda de trabalho por paciente por ano (U\$ 5.490 *versus* U\$ 3.322) (44). Uma revisão sistemática (RS), envolvendo principalmente estudos europeus, apontou que os custos indiretos anuais estimados por paciente com doença de Crohn atingem, aproximadamente, U\$ 1.150 (perda de rendimentos) a U\$ 14.130 (perda de produtividade e afastamento pela doença) (45). No Estado do Rio de Janeiro, no Brasil, o valor total de benefícios pagos (custos indiretos) em decorrência de invalidez temporária e permanente aos pacientes com doença de Crohn durante o período de 2010-2018 ultrapassou o valor de U\$ 8 milhões (46).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

3.5 Necessidades não atendidas

Apesar dos anti-TNFs serem considerados medicamentos altamente eficazes para o tratamento de doença de Crohn, é preciso considerar que entre 20-40% dos pacientes podem não responder primariamente ao medicamento e 23-46% apresentam falha secundária com perda de resposta a longo prazo (20,23). Uma revisão sistemática avaliou a eficácia de um segundo anti-TNF em pacientes com doença inflamatória intestinal cujo tratamento anterior com anti-TNF falhou. Foram incluídos 32 estudos que avaliaram a troca de infliximabe para adalimumabe; quatro a troca de infliximabe para certolizumabe pegol; e um a troca de adalimumabe para infliximabe. No geral, o segundo anti-TNF após a falha do infliximabe não induziu remissão e não induziu resposta em 57% e 37% dos pacientes, respectivamente. A taxa de remissão foi menor quando o motivo para troca do primeiro anti-TNF foi falha primária (30%), do que após falha secundária (45%), e do que troca por intolerância (61%); as taxas de resposta foram, respectivamente, 53%, 62% e 72% (2).

Desta forma, observa-se uma necessidade médica não atendida para pacientes com falha a anti-TNF, sobretudo para aqueles com falha primária ao tratamento, quando a taxa de resposta ao tratamento foi estimada em aproximadamente 50% e a taxa de remissão da doença foi de 30% com o uso do segundo anti-TNF (2). Sabe-se que a falha primária pode estar relacionada à refratariedade ao mecanismo de ação, por isso **a disponibilização de nova alternativa terapêutica com mecanismo de ação diferente é extremamente relevante** nesse cenário. **Além disso, segundo o PCDT atual, o tratamento com anti-TNF deve ser suspenso após duas ou três doses caso não seja alcançada resposta.** Para esses pacientes não foi identificada conduta recomendada (11).

Outro grupo ainda não atendido pelo PCDT atual é aquele de pacientes que não atingiram remissão com o tratamento convencional, teriam indicação de tratamento com medicamento biológico, mas tem contraindicação aos anti-TNFs (insuficiência cardíaca, classe funcional III-IV) – únicas opções disponíveis. **A disponibilidade de uma opção de tratamento “poupadora de corticosteroide” para esses pacientes, assim como para aqueles com falha primária a anti-TNF, é muito importante, haja vista as importantes complicações em longo prazo do uso crônico de corticosteroides (37).**

Nesse sentido,

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Propõe-se a incorporação de vedolizumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave com contraindicação aos anti-TNFs ou com falha primária a um anti-TNF

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

4 TECNOLOGIA

Vedolizumabe (nome comercial: Entyvio®) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um agente anti-TNF. Vedolizumabe é contraindicado na presença de infecções ativas grave (p.ex.: tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, tais como leucoencefalopatia multifocal progressiva) e em pacientes com hipersensibilidade a algum dos componentes da formulação. O medicamento está disponível na forma farmacêutica de pó liofilizado para solução injetável na concentração de 300 mg (47,48).

A posologia recomendada para esta indicação é de 300 mg, administrada por infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6, repetindo-se a cada oito semanas. Os pacientes sem resposta inicial podem se beneficiar de uma dose adicional na semana 10. Por outro lado, o tratamento deve ser descontinuado naqueles pacientes que não apresentam alguma evidência de benefício clínico até a semana 14. Para alguns pacientes que experimentam redução da resposta, o aumento da frequência de administração para a cada quatro semanas pode ser recomendado. Além disso, pacientes com resposta adequada podem realizar a redução ou interrupção do uso de corticosteroides (47,48).

O vedolizumabe é um medicamento biológico imunossupressor seletivo para o intestino, sendo classificado como um anticorpo monoclonal humanizado. Este possui como mecanismo de ação a sua ligação específica à integrina $\alpha 4\beta 7$, uma proteína que é expressa preferencialmente em linfócitos T auxiliares no intestino. Por consequência, vedolizumabe inibe a adesão destas células à MAdCAM-1, a qual é expressa principalmente nas células endoteliais do intestino, além de possuir um papel fundamental no alojamento de linfócitos T nos tecidos do trato gastrointestinal e ser um fator determinante na inflamação crônica característica da doença de Crohn (47,48).

4.1 Comparador

No contexto da saúde pública e do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para a doença de Crohn, atualizado em 2017, recomenda que caso não haja resposta ao tratamento com anti-TNF após 2

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

doses, o medicamento seja suspenso. No caso de paciente com fístula, essa avaliação pode ser realizada após 3 doses. Não há recomendações sobre como continuar o tratamento desses pacientes (11). Dessa forma, entende-se que dentre os comparadores adequados para a análise de vedolizumabe estão os medicamentos do tratamento convencional (aminossalicilatos, corticosteroides, agentes imunomoduladores).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

5 EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

5.1 Pergunta de pesquisa e critérios de elegibilidade

O presente documento foi desenvolvido de acordo com as recomendações estabelecidas pelo Ministério da Saúde (49). Em consonância com a proposta de incorporação de vedolizumabe para pacientes com falha ao tratamento convencional, mas com contraindicação aos anti-TNFs, e para pacientes com falha primária aos anti-TNFs, para a revisão sistemática, a pergunta de pesquisa foi estruturada no formato do acrônimo PICOS, apresentado a seguir:

P	Pacientes (<i>participants</i>)	Pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave que falharam ao tratamento convencional ou falharam ao tratamento com antagonista de fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF)
I	Intervenções (<i>interventions</i>)	Vedolizumabe
C	Comparadores (<i>comparisons</i>)	Placebo ± tratamento convencional
O	Desfechos (<i>outcomes</i>)	Eficácia, efetividade e segurança
S	Desenho do estudo (<i>study design</i>)	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais (coorte)

Pergunta: “Vedolizumabe é efetivo e seguro para o tratamento de pacientes que falharam ao tratamento convencional ou ao tratamento com um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF)?”.

Esse documento considerou revisões sistemáticas (com ou sem metanálise), ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais comparativos do tipo coorte, os quais avaliaram o uso de vedolizumabe para o tratamento de pacientes com doença de Crohn que falharam ao tratamento convencional ou ao anti-TNF. Os estudos foram selecionados independentemente do ano de publicação e não houve exclusão por idioma.

Por outro lado, os estudos que avaliaram medicamentos ou desfechos que não eram de interesse dessa revisão foram excluídos, bem como aqueles estudos que avaliaram pacientes com outras condições clínicas, resumos de congresso e estudos observacionais não comparativos.

A busca pela literatura não foi restrita para estudos que avaliassem pacientes com falha primária a anti-TNF ou contraindicação a anti-TNF. Os resultados dos estudos que avaliaram vedolizumabe para pacientes com falha anti-TNF por qualquer causa foram

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

considerados como *proxy* dos resultados para pacientes com falha primária a anti-TNF; e os resultados dos estudos que avaliaram vedolizumabe em pacientes virgens de anti-TNF foram considerados como *proxy* dos resultados para pacientes com falha ao tratamento convencional, mas com contraindicação aos anti-TNF.

5.2 Busca de evidências

Para a condução dessa revisão sistemática, elaborou-se uma estratégia de busca (baseada nos critérios de elegibilidade mencionados anteriormente) através do uso de descritores, palavras-chave e termos MeSH que permitissem a identificação dos estudos de interesse em diferentes bases de dados, os quais foram combinados com os operadores lógicos booleanos AND e OR. Dentre aqueles utilizados estão: “*vedolizumab*” e “*Crohns Disease*” (Tabela 2). A referida estratégia foi aplicada em quatro bases de dados distintas: *PubMed*, *Scopus*, *Cochrane Library* e *Lilacs* (em 28/04/2021). Uma busca suplementar também foi realizada através da consulta às referências dos estudos incluídos.

Tabela 2. Estratégias de busca para a revisão sistemática

Base de dados	Estratégia de busca
Pubmed	#1 vedolizumab [TIAB] OR vedolizumab [Supplementary Concept]
	#2 Crohn Disease [TIAB] OR Crohn Disease [MeSH] OR ((Crohn's [TIAB] OR Crohns [TIAB] OR Granulomatous [TIAB]) AND (Enteritis [TIAB] OR Disease [TIAB]))
	#3 "systematic review"[Title] OR "systematic literature review"[Title] OR "pooling project"[Text Word] OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND "review"[Publication Type]) OR "rapid review"[All Fields] OR "consensus development conference"[All Fields] OR "practice guideline"[All Fields] OR "clinical guideline"[Text Word] OR "systematic"[Text Word] OR "systematically"[Text Word] OR "study selection"[Text Word] OR (("predetermined"[Text Word] OR "inclusion"[Text Word]) AND "criteri*"[Text Word]) OR "exclusion criteri*"[Text Word] OR "main outcome measures"[Text Word] OR "pooled data"[Text Word] OR ("meta analysable"[Title/Abstract] OR "meta analysas"[Title/Abstract] OR "meta analyse"[Title/Abstract] OR "meta analysed"[Title/Abstract] OR "meta analysei"[Title/Abstract] OR "meta analysen"[Title/Abstract] OR "meta analyser"[Title/Abstract] OR "meta analysers"[Title/Abstract] OR "meta analyses"[Title/Abstract] OR "meta analysescohort"[Title/Abstract] OR "meta analysespublication"[Title/Abstract] OR "meta analysestype"[Title/Abstract] OR "meta analysi"[Title/Abstract] OR "meta analysia"[Title/Abstract] OR "meta analysisic"[Title/Abstract] OR "meta analysing"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis s"[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Title/Abstract] OR "meta analysis2"[Title/Abstract] OR "meta analysisbone"[Title/Abstract] OR "meta analyseses"[Title/Abstract] OR "meta analysisevaluating"[Title/Abstract] OR "meta analysisif"[Title/Abstract] OR "meta analysisindicated"[Title/Abstract] OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisintroduction"[Title/Abstract]) OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisjr"[Title/Abstract]) OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysismoderate"[Title/Abstract]) OR "meta analysisof"[Title/Abstract] OR (("meta"[Journal] OR "meta"[All Fields]) AND "analysisv"[Title/Abstract]) OR "meta

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

	<p>analysisxs"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyst"[Title/Abstract] OR "meta analyticians"[Title/Abstract] OR "meta analysts"[Title/Abstract] OR "meta analysys"[Title/Abstract] OR ("meta analyzable"[Title/Abstract] OR "meta analyze"[Title/Abstract] OR "meta analyzed"[Title/Abstract] OR "meta analyzes"[Title/Abstract] OR "meta analyzing"[Title/Abstract]) OR ("meta analytic"[Title/Abstract] OR "meta analytical"[Title/Abstract] OR "meta analytically"[Title/Abstract] OR "meta analytics"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyse"[Title/Abstract] OR "metaanalysen"[Title/Abstract] OR "metaanalyses"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysis"[Title/Abstract] OR "metaanalysisdata"[Title/Abstract] OR "metaanalyst"[Title/Abstract]) OR ("metaanalyze"[Title/Abstract] OR "metaanalyzed"[Title/Abstract] OR "metaanalyzedall"[Title/Abstract] OR "metaanalyzing"[Title/Abstract]) OR ("metaanalytic"[Title/Abstract] OR "metaanalytical"[Title/Abstract] OR "metaanalytically"[Title/Abstract]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR ("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR ("random*"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR ("observational study"[Publication Type] OR "cohort studies"[MeSH Terms] OR "cross over studies"[MeSH Terms] OR "evaluation studies as topic"[MeSH Terms] OR "cohort"[Text Word] OR "cohorts"[Text Word] OR "follow-up"[Text Word] OR "followup"[Text Word] OR "longitudinal"[Text Word] OR "matched pair analysis"[MeSH Terms] OR "observational studies"[Text Word] OR "observational study"[Text Word] OR "multicenter study"[Publication Type] OR "follow-up"[Title/Abstract] OR "cohort"[Title/Abstract] OR "evaluation studies"[Publication Type] OR "longitudinal studies"[MeSH Terms] OR "observational studies as topic"[MeSH Terms] OR "observational study"[Publication Type] OR "comparative study"[Publication Type] OR "comparative study"[Text Word] OR "retrospective study"[Text Word] OR "prospective study"[Text Word] OR "cost benefit analysis"[MeSH Terms] OR "Cost-Benefit"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost utility"[Title/Abstract] OR "cost utility"[Title/Abstract] OR "economic evaluation*"[Title/Abstract])</p>
Scopus	#4 #1 AND #2 AND #3
	#1 TITLE-ABS(vedolizumab)
	#2 TITLE-ABS(Crohn Disease) OR TITLE-ABS((Crohn's OR Crohns OR Granulomatous AND (Enteritis OR Disease))
	#3 TITLE-ABS-KEY("systematic review" OR "systematic literature review" OR "pooling project" OR "rapid review" OR "consensus development conference" OR "practice guideline" OR "clinical guideline" OR systematic OR systematically OR "study selection" OR (predetermined OR inclusion AND criteri*) OR "exclusion criteri*" OR "main outcome measures" OR "pooled data") OR TITLE-ABS-KEY("meta analyzable" OR "meta analysas" OR "meta analyse" OR "meta analysed" OR "meta analysei" OR "meta analysen" OR "meta analyser" OR "meta analysers" OR "meta analyses" OR "meta analysescohort" OR "meta analysespublication" OR "meta analysestype" OR "meta analysi" OR "meta analysia" OR "meta analysisic" OR "meta analyzing" OR "meta analysis" OR "meta analysis's" OR "meta analysis" OR "meta analysis2" OR "meta analysisbone" OR "meta analysisdagger" OR "meta analyses" OR "meta analysisevaluating" OR "meta analysisif" OR "meta analysisindicated" OR "meta analysisintroduction" OR "meta analysisjr" OR "meta analysisimoderate" OR "meta analysisof" OR "meta analysistrade" OR "meta analysis" OR "meta analysisxs" OR "meta analyzed" OR "meta analyst" OR "meta analyticians" OR "meta analysts" OR "meta analysys") OR ("meta analyzable" OR "meta analyze" OR "meta analyzed" OR "meta analyzes" OR "meta analyzing") OR ("meta analytic" OR "meta analytical" OR "meta analytically" OR "meta analytics") OR (metaanalyse OR metaanalysen OR metaanalyses OR metaanalysis OR metaanalysis' OR metaanalysisdata OR metaanalyst) OR (metaanalyze OR metaanalyzed OR metaanalyzedall OR metaanalyzing) OR (metaanalytic OR metaanalytical OR metaanalytically) OR DOCTYPE(re) OR TITLE-ABS-KEY(clinical AND trial) OR TITLE-ABS-KEY (clinical trial*) OR TITLE-ABS-KEY (Randomized Controlled Trial) OR TITLE-ABS-KEY ("Random Allocation") OR TITLE-ABS-KEY ("therapeutic use") OR TITLE-ABS-KEY(random* AND trial) OR TITLE-ABS-KEY (observational AND stud*) OR TITLE-

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

		ABS-KEY (cohort*) OR TITLE-ABS-KEY (cross-over) OR TITLE-ABS-KEY (crossover) OR TITLE-ABS-KEY ("cross over") OR TITLE-ABS-KEY (follow-up) OR TITLE-ABS-KEY (followup) OR TITLE-ABS-KEY ("follow up") OR TITLE-ABS-KEY (longitudinal) OR TITLE-ABS-KEY (matched-pair analysis) OR TITLE-ABS-KEY (multicenter study) OR TITLE-ABS-KEY("evaluation studies" OR "intervention studies" OR "longitudinal studies" OR "comparative study" OR "retrospective study" OR "prospective study") OR TITLE-ABS("Cost-Benefit" OR "cost effectiveness" OR "cost-effectiveness" OR "cost-utility" OR "cost utility" OR "economic evaluation**")
	#4	INDEX(medline)
	#5	#1 AND #2 AND #3 AND NOT #4
Cochrane	#1	"vedolizumab":ti,ab
	#2	"Crohn Disease":ti,ab OR (("Crohn's":ti,ab OR "Crohns":ti,ab OR "Granulomatous":ti,ab) AND ("Enteritis":ti,ab OR "Disease":ti,ab))
	#3	"systematic review":ti,ab OR "systematic literature review":ti,ab OR "pooling project":ti,ab OR "rapid review":ti,ab OR "systematic":ti,ab OR "systematically":ti,ab OR "study selection":ti,ab OR "meta analyzable":ti,ab OR "meta analysas":ti,ab OR "meta analyse":ti,ab OR "meta analysed":ti,ab OR "meta analysei":ti,ab OR "meta analysen":ti,ab OR "meta analyser":ti,ab OR "meta analysers":ti,ab OR "meta analyses":ti,ab OR "meta analysescohort":ti,ab OR "meta analysespublication":ti,ab OR "meta analysestype":ti,ab OR "meta analysi":ti,ab OR "meta analysia":ti,ab OR "meta analytic":ti,ab OR "meta analyzing":ti,ab OR "meta analysis":ti,ab OR "meta analysis's":ti,ab OR "meta analysis":ti,ab OR "meta analysis2":ti,ab OR "meta analysisbone":ti,ab OR "meta analysisdagger":ti,ab OR "meta analyses":ti,ab OR "meta analysisevaluating":ti,ab OR "meta analysisif":ti,ab OR "meta analysisindicated":ti,ab OR "meta analysisintroduction":ti,ab OR "meta analysisjr":ti,ab OR "meta analysisimoderate":ti,ab OR "meta analysisof":ti,ab OR "meta analysistrade":ti,ab OR "meta analysis":ti,ab OR "meta analysisxs":ti,ab OR "meta analyzed":ti,ab OR "meta analyst":ti,ab OR "meta analysticians":ti,ab OR "meta analysts":ti,ab OR "meta analysys":ti,ab OR "meta analyzable":ti,ab OR "meta analyze":ti,ab OR "meta analyzed":ti,ab OR "meta analyzes":ti,ab OR "meta analyzing":ti,ab OR "meta analytic":ti,ab OR "meta analytical":ti,ab OR "meta analytically":ti,ab OR "meta analytics":ti,ab OR "metaanalyse":ti,ab OR "metaanalysen":ti,ab OR "metaanalyses":ti,ab OR "metaanalysis":ti,ab OR "metaanalysisdata":ti,ab OR "metaanalyst":ti,ab OR "metaanalyze":ti,ab OR "metaanalyzed":ti,ab OR "metaanalyzedall":ti,ab OR "metaanalyzing":ti,ab OR "metaanalytic":ti,ab OR "metaanalytical":ti,ab OR "metaanalytically":ti,ab OR ("clinical":ti,ab AND "trial":ti,ab) OR "clinical trial*":ti,ab OR "Randomized Controlled Trial":ti,ab OR "Random Allocation":ti,ab OR "therapeutic use":ti,ab OR ("random*":ti,ab AND "trial":ti,ab) OR ("observational":ti,ab AND "stud*":ti,ab) OR "cohort*":ti,ab OR "cross-over":ti,ab OR "crossover":ti,ab OR "cross over":ti,ab OR "follow-up":ti,ab OR "followup":ti,ab OR "follow up":ti,ab OR "longitudinal":ti,ab OR "multicenter study":ti,ab OR "evaluation studies":ti,ab OR "intervention studies":ti,ab OR "case-control":ti,ab OR "longitudinal studies":ti,ab OR "comparative study":ti,ab OR "retrospective study":ti,ab OR "case control":ti,ab OR "prospective study":ti,ab OR "Cost-Benefit":ti,ab OR "cost effectiveness":ti,ab OR "cost-effectiveness":ti,ab OR "cost-utility":ti,ab OR "cost utility":ti,ab OR "economic evaluation*":ti,ab
	#4	"Conference Abstract":pt OR "Journal: Conference Abstract":pt
	#5	(#1 AND #2 AND #3) NOT #4
Lilacs	#1	((vedolizumab) OR (vedolizumabe)) AND ((crohn disease) OR (doença de crohn) OR (crohn)) AND (db:("IBECS" OR "BRISA" OR "LILACS" OR "BIGG"))

5.3 Seleção dos estudos e extração dos dados

O processo de *screening* (triagem) dos estudos identificados nas bases de dados seguiu etapas pré-estabelecidas pelas recomendações do Ministério da Saúde (49) e foi realizado por dois revisores. Após as buscas nas bases de dados, realizou-se a exclusão dos estudos em duplicatas. Na sequência, foi realizado o primeiro *screening* (fase 1) por

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

meio da leitura dos títulos e resumos dos estudos identificados. Os estudos que não obedeceram aos critérios de elegibilidade foram excluídos, enquanto aqueles incluídos passaram para o segundo *screening* (fase 2), consistindo na leitura do artigo na íntegra. Os estudos incluídos ao final do processo de triagem seguiram para a etapa de extração de dados.

Na etapa de extração de dados, realizada em duplicata, as seguintes informações foram coletadas em tabelas pré-elaboradas: ano de publicação, tipo de evidência, tipo de publicação, desenho do estudo, objetivo do estudo, número e principais características dos pacientes, intervenções, comparadores e desfechos primários e secundários.

5.4 Avaliação do risco de viés e da qualidade da evidência

Seguindo as recomendações do Ministério da Saúde (49), a avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizados foi realizada pela ferramenta *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) (50). A qualidade metodológica da revisão sistemática foi avaliada utilizando a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* versão 2 (AMSTAR-2) (51). Por fim, a avaliação da qualidade das evidências foi realizada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (52).

5.5 Síntese das evidências científicas

As buscas aplicadas nas bases de dados eletrônicas recuperaram 647 estudos. Após a retirada das duplicatas, os critérios de elegibilidade foram aplicados aos 623 estudos que tiveram seus títulos e resumos lidos. Destes, 133 passaram para a etapa de leitura na íntegra, sendo 127 excluídos (Apêndice II) e 6 incluídos (**Figura 5**), os quais foram publicados entre 2013 e 2019 (**Tabela 3**). Esses registros são apresentados e sintetizados a seguir de acordo com o tipo de estudo.

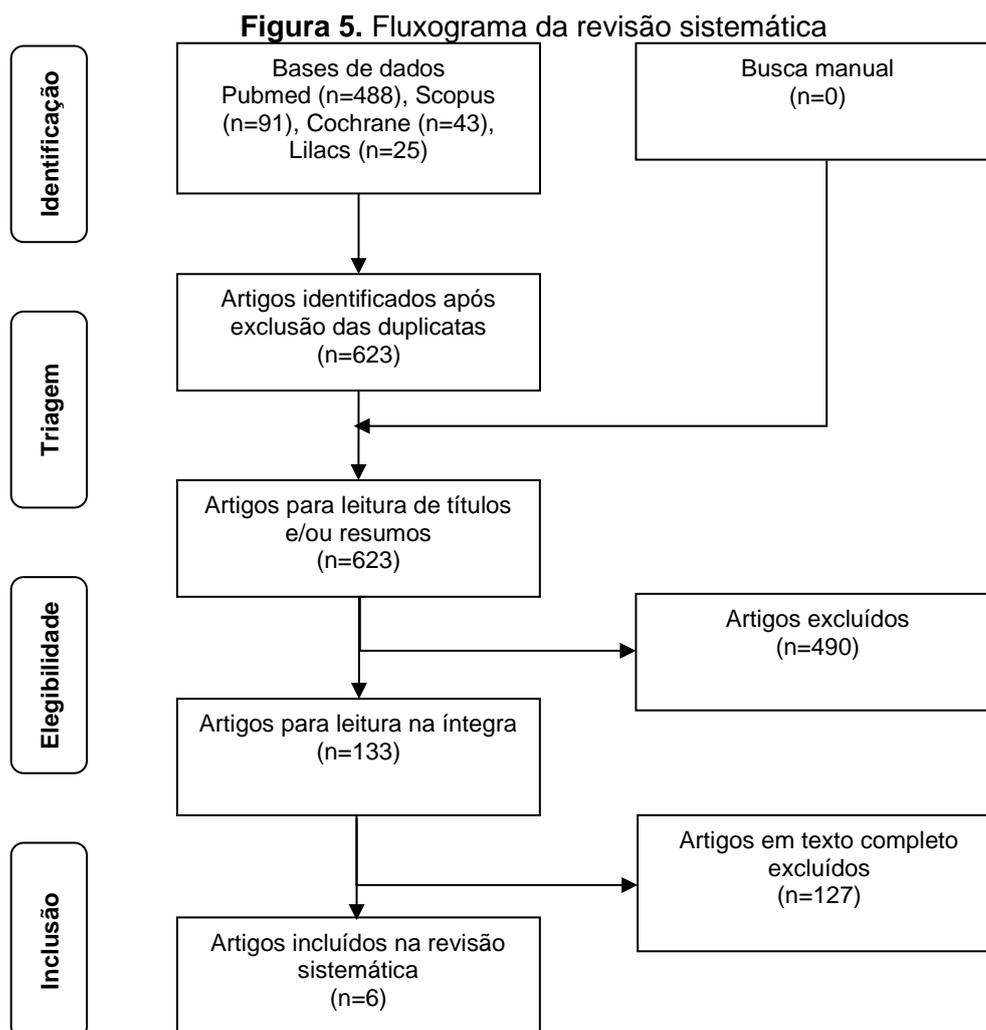


Tabela 3. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo

Autores e ano	Periódico	Principais características
Mocko et al. 2016 (53)	Archives of Medical Science	Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com metanálise. Busca estruturada conduzida nas bases de dados Medline via PubMed, Embase e Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), em 25/01/2015 Metanálise com modelo de efeitos aleatórios ou fixos a depender da análise de heterogeneidade.
Sandborn et al. 2013 (54)	The New England Journal of Medicine	GEMINI 2. Ensaio clínico randomizado, fase 3, multicêntrico, duplo-cego que avaliou a

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

		<p>eficácia e a segurança de vedolizumabe em comparação ao placebo em pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave. O estudo teve duas fases, indução e manutenção. Foram avaliados na fase de manutenção aqueles pacientes que atingiram remissão com o vedolizumabe na fase de indução. Os desfechos primários da fase de indução foram a remissão e a resposta em 6 semanas. Na fase de manutenção o desfecho primário foi a remissão em 52 semanas.</p>
Sands et al. 2014 (55)	Gastroenterology	<p>GEMINI 3. Ensaio clínico randomizado, fase 3, multicêntrico, duplo-cego que avaliou a eficácia e a segurança de vedolizumabe em comparação ao placebo em pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave. O estudo consistiu em um período de 21 dias de triagem e 10 semanas de tratamento. O desfecho primário foi a remissão clínica em 6 semanas em pacientes com exposição prévia a anti-TNF.</p>
Vermeire et al. 2017 (56)	Journal of Crohn's and Colitis	<p>GEMINI LTS. Avaliação em longo prazo (até 152 semanas) de pacientes arrolados nos estudos GEMINI 2, GEMINI 3 e C13004.</p>
Sands et al. 2017 (57)	Inflammatory Bowel Diseases	<p>Análise conjunta dos pacientes incluídos em GEMINI 2 e GEMINI 3. Avaliação da eficácia e segurança por uso prévio de anti-TNF (sim e não) e por motivo da interrupção do tratamento com anti-TNF.</p>
Feagan et al. 2019 (58)	Clinical Gastroenterology and Hepatology	<p>Avaliação post-hoc das fases de indução dos estudos GEMINI 2 e 3 para explorar o tempo e os preditores de sintomas relatados pelos pacientes (dor abdominal e frequência de evacuações líquidas).</p>

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

5.5.1 Síntese da revisão sistemática

Foi incluída uma revisão sistemática que avaliou o uso de vedolizumabe *versus* placebo em pacientes com doença de Crohn. Esse estudo é descrito a seguir.

- **Mocko et al (2016) (53)**

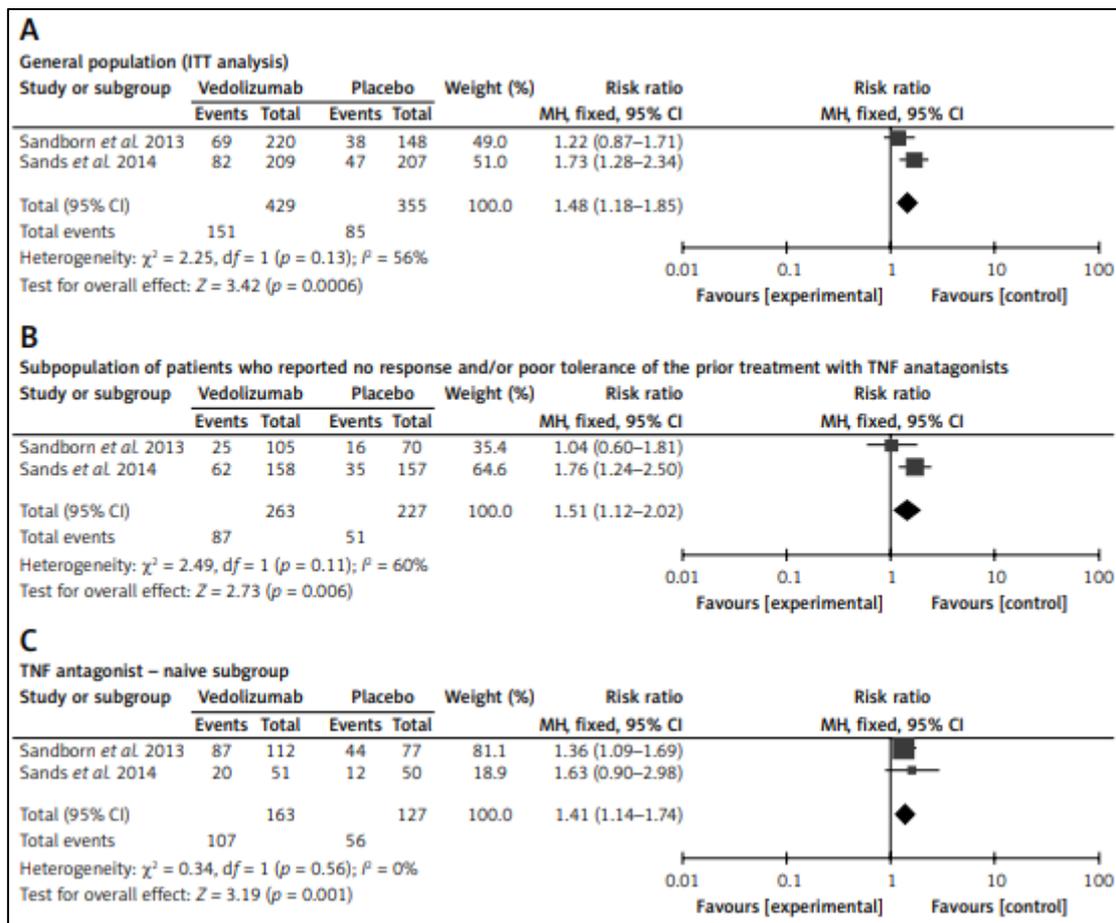
Mocko et al. (2016) realizaram uma revisão sistemática seguida de metanálise com o objetivo de avaliar o uso de vedolizumabe em pacientes com doença de Crohn. Dois ensaios clínicos foram incluídos nas análises. A resposta clínica (

Figura 6) foi significativamente maior entre aqueles que receberam vedolizumabe, tanto na população geral (RR 1,48 [IC95% 1,18-1,85]) quanto nos dois subgrupos que avaliaram pacientes tratados (RR 1,51 [IC95% 1,12-2,02]) e não tratados anteriormente com anti-TNF (RR 1,41 [IC95% 1,14-1,74]).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 6. Comparação entre vedolizumabe *versus* placebo, desfecho resposta clínica: (A) população geral, (B) subpopulação previamente tratada com anti-TNF, e (C) subpopulação não tratada anteriormente com anti-TNF.



PLA, placebo; TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*); VDZ, vedolizumabe.

Fonte: Mocko *et al.* (2016) (53).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

A remissão clínica (

CONFIDENCIAL

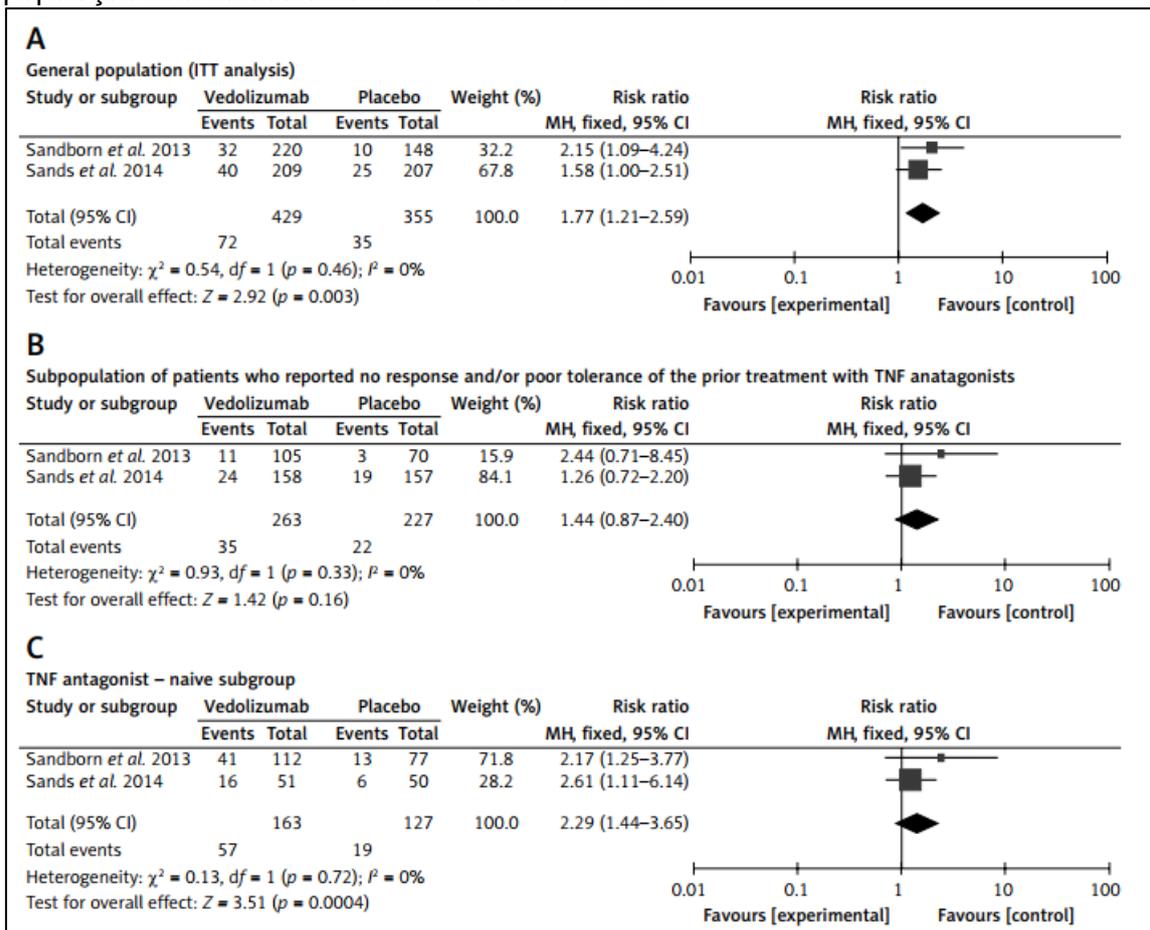
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 7) na população geral também foi maior entre aqueles que receberam vedolizumabe (RR 1,77 [IC95% 1,21-2,59]) após seis semanas de tratamento. Esse resultado também foi observado no subgrupo de pacientes virgens de tratamento com anti-TNF .

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 7. Comparação entre vedolizumabe *versus* placebo, desfecho remissão clínica: (A) população geral, (B) subpopulação previamente tratada com anti-TNF, e (C) subpopulação não tratada anteriormente com anti-TNF



PLA, placebo; TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*); VDZ, vedolizumabe.
Fonte: Mocko et al. (2016) (53).

As metanálises de segurança (evento adverso – EA, EA grave, infecção grave) demonstraram que vedolizumabe foi tão seguro quanto o placebo na fase de indução (

CONFIDENCIAL

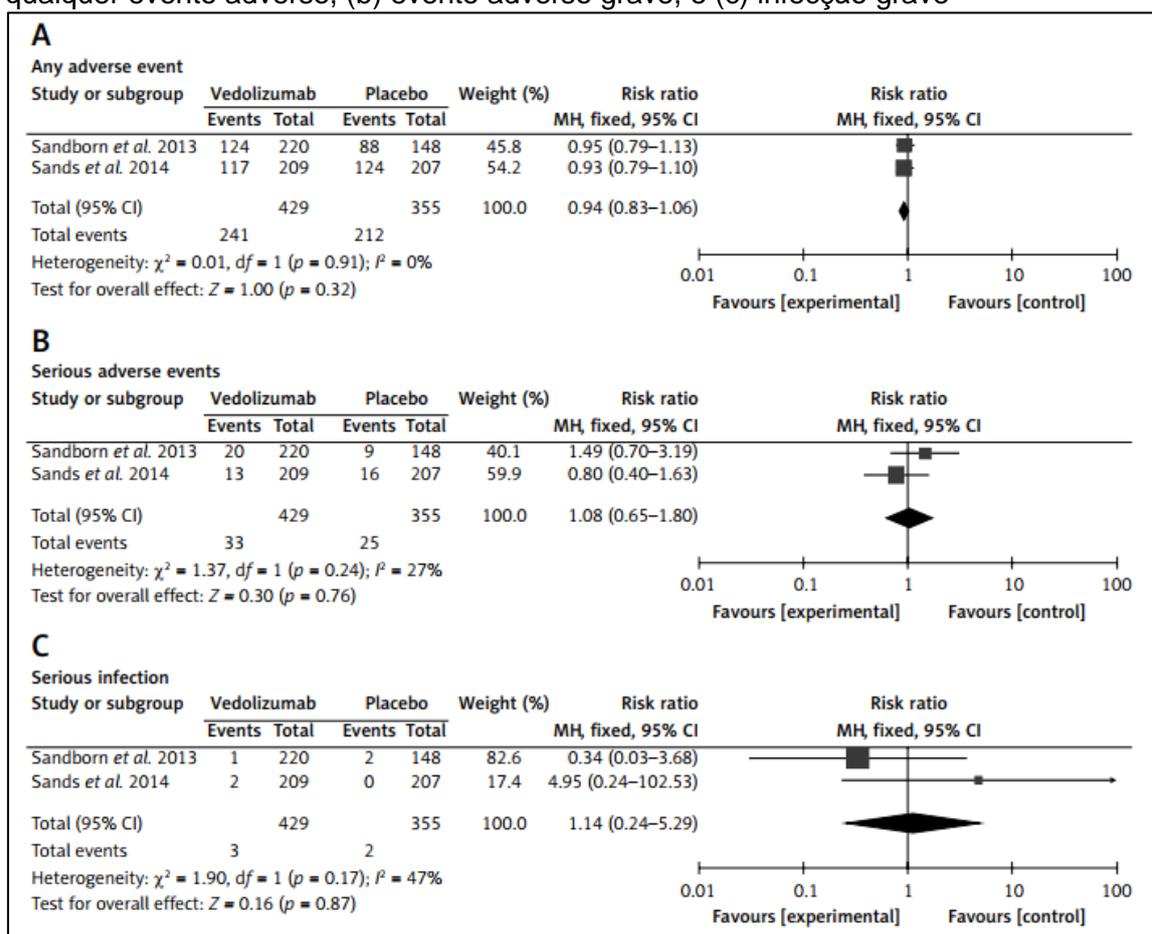
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 8).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 8. Comparação entre vedolizumabe *versus* placebo, desfechos de segurança: (a) qualquer evento adverso, (b) evento adverso grave, e (c) infecção grave



PLA, placebo; VDZ, vedolizumabe
Fonte: Mocko et al. (2016) (53).

5.5.2 Síntese dos ensaios clínicos

Ao todo, cinco registros referentes a dois ensaios clínicos, GEMINI 2 e GEMINI 3, os quais avaliaram o uso de vedolizumabe em pacientes com doença de Crohn, foram identificados nas buscas realizadas. O comparador desses estudos foi o placebo, entretanto o uso concomitante de terapias convencionais foi permitido. Os resultados demonstraram uma superioridade de vedolizumabe para os desfechos de eficácia e um perfil de segurança aceitável na comparação com o placebo. Esses estudos estão apresentados na sequência abaixo.

- **GEMINI 3 (NCT01224171)**

Sands et al. (2014) (55) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar eficácia, segurança e tolerabilidade da terapia de indução com vedolizumabe em pacientes com

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

doença de Crohn ativa moderada a grave, focado em pacientes com falha prévia à anti-TNF. Este foi um ensaio clínico randomizado, fase 3, duplo cego e multicêntrico, onde a seleção ocorreu para pacientes com a doença de Crohn moderada a grave, idade entre 18-80 anos e que obtiveram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento com anti-TNF, imunossupressores ou corticoides.

O estudo teve um período inicial de seleção de 21 dias, seguidos por 10 semanas de tratamento. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: vedolizumabe e placebo. O desfecho primário avaliado pelo estudo foi o número de pacientes com falha prévia a anti-TNFs que alcançaram a remissão clínica (CDAI \leq 150) na semana 6. Além disso, dentre outros desfechos mensurados, estão aqueles referentes aos pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF.

Ao todo, o estudo selecionou 416 participantes, dos quais 209 foram randomizados para o grupo vedolizumabe (sendo 158 tratados previamente com anti-TNF) e 207 para o grupo placebo (sendo 157 tratados anteriormente com anti-TNF). Foi permitido o uso de outros medicamentos para doença de Crohn, o qual manteve-se constante durante todo o estudo. Do total de participantes do grupo placebo (ou seja, que receberam apenas terapia convencional), 52% utilizaram corticosteroides; 33% agentes imunossupressores; e 29% mesalazina.

Entre os participantes que falharam a tratamento anterior com anti-TNF, 15% e 12% daqueles dos grupos vedolizumabe e placebo, respectivamente, alcançaram a remissão na semana 6 (RR 1,2 [IC95% 0,7-2,2]; $p=0,433$). Por outro lado, quando esse desfecho foi medido na semana 10, observou-se que um maior número de pacientes do grupo vedolizumabe atingiu a remissão (26,6% *versus* 12%; $p=0,001$; RR 2,2 [IC95% 1,3-3,6]). Além disso, o número de pacientes que tiveram redução \geq 100 pontos CDAI na semana 6 foi maior entre os tratados com vedolizumabe (39% *versus* 22%; $p=0,001$). O mesmo ocorreu na semana 10 (46,8% *versus* 24,8%; $p<0,0001$).

Ainda que o número de pacientes que não falharam anteriormente ao tratamento com anti-TNF tenha sido pequeno, foi possível detectar que um maior número de pacientes alcançou a remissão clínica após 6 (31% *versus* 12%; $p=0,012$) e 10 semanas (35% *versus* 16%; $p=0,025$), bem como o desfecho CDAI-100 nas semanas 6 (39% *versus* 24%; $p=0,088$) e 10 (51% *versus* 22%; $p=0,002$).

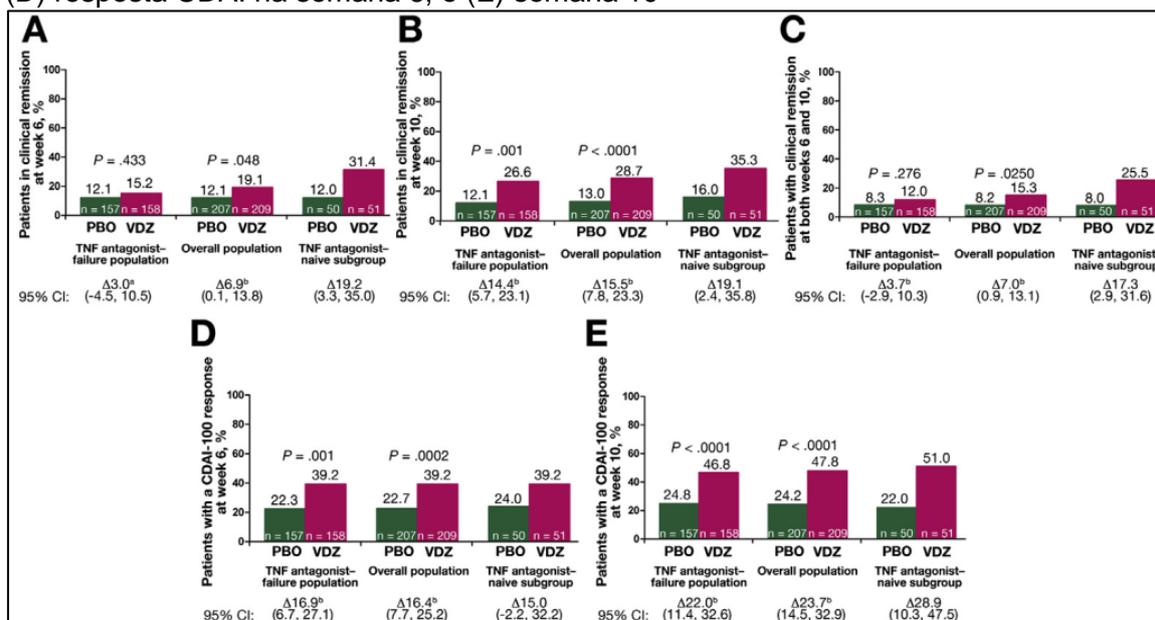
Na análise que considerou todos os participantes do estudo, os pacientes do grupo vedolizumabe obtiveram resultados superiores ao grupo placebo para os desfechos

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

remissão clínica na semana 6 (19% *versus* 12%; $p=0,048$) e na semana 10 (28,7% *versus* 13%; $p<0,0001$). Também houve proporção de pacientes que tiveram redução ≥ 100 pontos CDAI na semana 6 (39% *versus* 22,7%; $p=0,0002$) e 10 (47,8% *versus* 24%; $p<0,0001$). Esses e outros resultados apresentados estão expostos na **Figura 9**.

Figura 9. Desfechos de eficácia do estudo GEMINI 3, considerando pacientes tratados anteriormente com anti-TNF, população total, e pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF: (A) remissão clínica na semana 6, (B) na semana 10 e (C) nas semanas 6 e 10, (D) resposta CDAI na semana 6, e (E) semana 10



CDAI, *Crohn's Disease Activity Index*; TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*).
Fonte: Sands et al. (2014) (55).

Adicionalmente, observou-se uma similaridade quanto aos eventos de segurança na comparação entre vedolizumabe e placebo: qualquer EA (56% *versus* 60%), EA relacionado ao medicamento (16% nos dois grupos), descontinuação por EA (2% *versus* 4%), EA grave (6% *versus* 8%), infecções graves (<1% *versus* 0%), descontinuação por EA grave (2% nos dois grupos) e EA grave relacionado ao tratamento (<1% em ambos os grupos).

O estudo concluiu que vedolizumabe pode levar à remissão clínica em pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF na semana 6, e na semana 10 em pacientes falhados ao anti-TNF. Além disso, o estudo demonstrou que o perfil de segurança foi geralmente similar ao do grupo placebo.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

- **GEMINI 2 (NCT00783692)**

Sandborn et al. (2013) realizaram um ensaio clínico randomizado com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de vedolizumabe em adultos com doença de Crohn ativa (moderada a grave). Este foi um estudo randomizado, duplo cego, fase 3 e multicêntrico. Entre os principais critérios de elegibilidade estavam: idade dos participantes entre 18-80 anos, doença de Crohn por pelo menos 3 meses, escore CDAI entre 220-450, intolerância ou ineficácia após a utilização de agentes convencionais (p.ex. glicocorticoides, imunossupressores) ou agentes anti-TNF.

Na fase de indução, 368 pacientes foram randomizados para receberem vedolizumabe (300 mg por via intravenosa; n=220) ou placebo (n=148) nas semanas 0 e 2 (coorte 1; duplo cego). Além disso, um outro grupo (coorte 2; fase aberta; n=747) recebeu vedolizumabe nas semanas 0 e 2. Os pacientes foram avaliados após seis semanas. Para a avaliação da fase de manutenção, 461 indivíduos que obtiveram resposta ao vedolizumabe na fase anterior foram randomizados para receberem vedolizumabe ou placebo a cada 4 ou 8 semanas até a semana 52 de tratamento. Aproximadamente 58% dos pacientes que participaram do estudo haviam recebido terapia com algum agente anti-TNF anteriormente.

Foi permitido o uso de outros medicamentos para doença de Crohn, o qual manteve-se constante durante todo o estudo. Do total de participantes, 34,2% utilizaram apenas corticosteroides; 16,2% apenas agentes imunossupressores; 17,0% corticosteroides e agente imunossupressor; e 32,6% não utilizaram nenhum tratamento concomitante.

O estudo indicou dois desfechos primários para a fase de indução (após seis semanas): remissão clínica (definido como escore CDAI \leq 150) e resposta CDAI-100 (diminuição de ao menos 100 pontos no escore CDAI). Para a fase de manutenção, o desfecho primário foi a remissão clínica após 52 semanas.

Na sexta semana de tratamento, 14,5% dos pacientes que receberam vedolizumabe e 6,8% dos participantes do grupo placebo alcançaram o desfecho remissão clínica ($p=0,02$). Apesar de um resultado favorável numericamente maior entre os que receberam vedolizumabe (10,5% *versus* 4,0%; $p=0,11$), não foi observado uma diferença estatisticamente significativa entre as alternativas na análise por subgrupo considerando apenas os pacientes que apresentaram falha a tratamento anterior com

CONFIDENCIAL

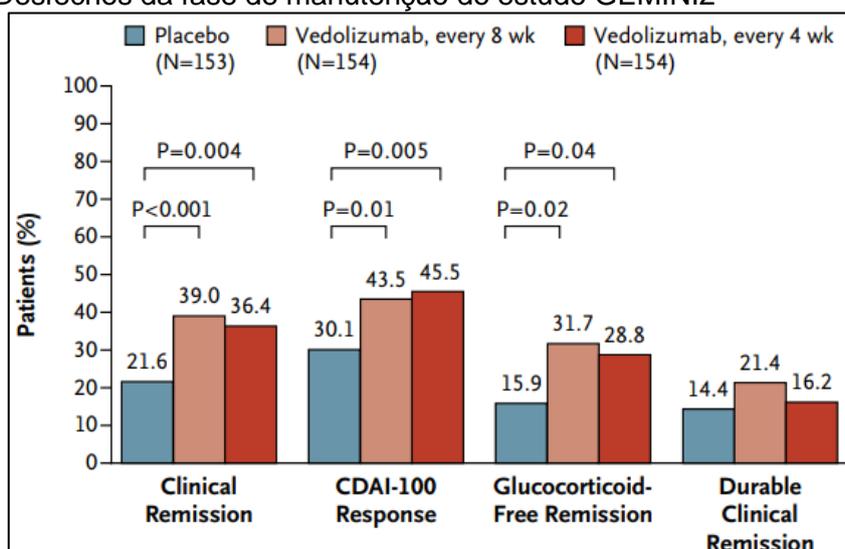
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

anti-TNF. Na análise dos demais subgrupos (falha anterior a tratamento com imunossupressor ou corticosteroides), também não se observou diferença estatística significativa.

A resposta CDAI-100 não alcançou diferença estatisticamente significativa na comparação entre os grupos considerando a população geral do estudo (31,4% *versus* 25,7%; $p=0,23$). Na análise de subgrupo considerando falha a tratamento anterior, também não se observou diferença estatística significativa na comparação entre vedolizumabe e placebo, incluindo o subgrupo de pacientes previamente tratados com anti-TNF (24% *versus* 23%; $p=0,88$, respectivamente).

Entre aqueles pacientes que tiveram resposta na fase de indução com o tratamento, 39% e 36% dos que receberam vedolizumabe a cada 8 ou 4 semanas, respectivamente, alcançaram remissão clínica, comparado a 21,6% dos que receberam placebo ($p<0,005$ para ambas as comparações de vedolizumabe *versus* placebo) na semana 52. Na análise de subgrupo considerando os pacientes previamente tratados com anti-TNF, foi observada uma superioridade estatística na comparação entre vedolizumabe a cada 8 semanas e placebo (28% *versus* 13%; $p=0,01$, respectivamente), e vedolizumabe a cada 4 semanas *versus* placebo (27% *versus* 13%; $p=0,02$). Além disso, um maior número de pacientes tratados com vedolizumabe alcançaram o desfecho remissão livre de corticoide e resposta CDAI100, conforme apresentado na **Figura 10**.

Figura 10. Desfechos da fase de manutenção do estudo GEMINI2



Fonte: Sandborn et al. (2013) (54)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

O EA nasofaringite foi o mais frequente entre os que receberam vedolizumabe. Por outro lado, dor de cabeça e dor abdominal foram mais frequentes no grupo placebo. Vedolizumabe ainda apresentou uma maior frequência de EAs graves (24% *versus* 15%), infecções (44% *versus* 40%) e infecções graves (5,5% *versus* 3%). Por fim, o estudo concluiu que os pacientes tratados com vedolizumabe obtiveram melhores resultados em relação ao alcance da remissão da doença na fase de indução e manutenção.

- **Estudos de extensão ou *post-hoc* de GEMINI 2 e 3**

Outros registros relacionados (estudo de extensão ou *post-hoc*) aos ensaios clínicos GEMINI 2 e 3 foram identificados, os quais estão apresentados a seguir.

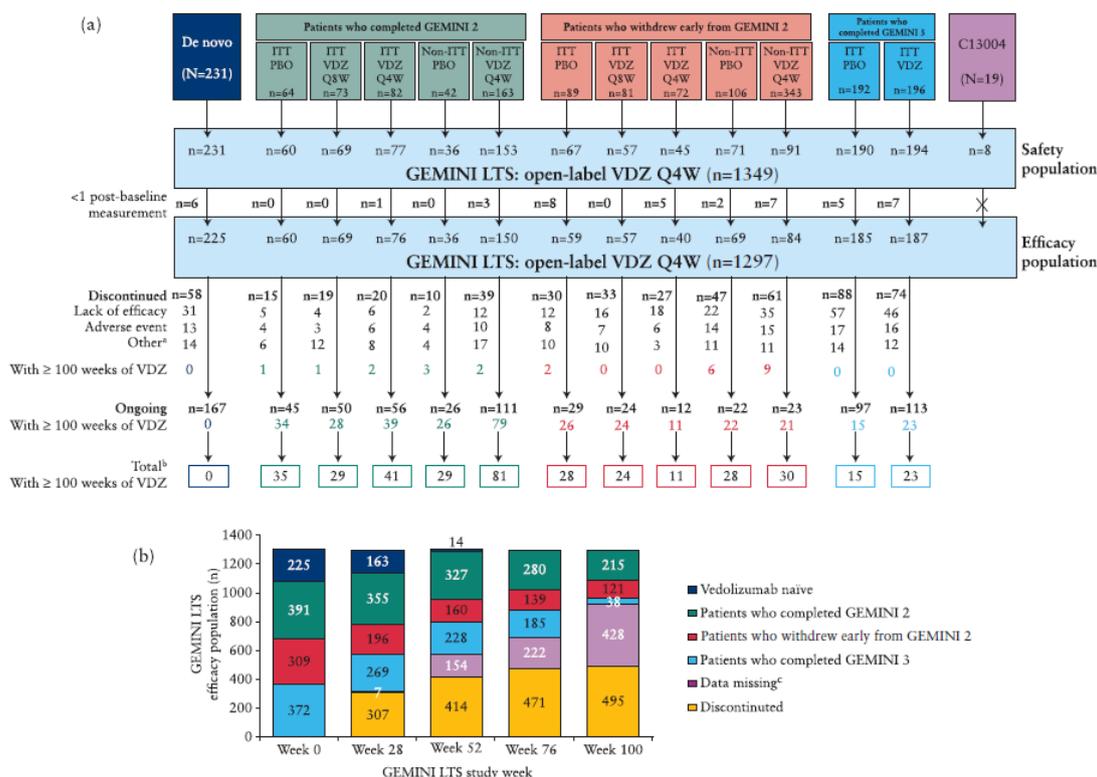
Vermeire et al. (2017) (56) realizaram um estudo (GEMINI LTS) com o objetivo de apresentar a eficácia e a segurança de vedolizumabe, em longo prazo, no tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave. Este foi um estudo de extensão aberto de fase 3 que incluiu pacientes (n=1.297) de estudos anteriores (GEMINI 2, n=700; GEMINI 3=372), bem como pacientes não tratados anteriormente com vedolizumabe (n=225) (

Figura 11). Os participantes receberam vedolizumabe 300 mg a cada quatro semanas e continuaram o tratamento até dezembro de 2016, ou até se constatar a descontinuação.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 11. Disposição dos pacientes com doença de Crohn no estudo GEMINI LTS



[a] Disposição dos pacientes. No total, 1.349 pacientes com DC entraram no GEMINI LTS. Pacientes que completaram GEMINI 2 e aqueles que saíram precocemente são mostrados de acordo com o tratamento recebido durante a fase de manutenção. Os pacientes que completaram o estudo GEMINI 3 de 10 semanas são mostrados de acordo com o tratamento de indução recebido. A população de eficácia [n = 1297] é um subconjunto da população de segurança na qual o paciente deve ter tido doença de Crohn ativa moderada a grave no momento do recrutamento [ou seja, exclui pacientes de C13004], bem como medições de atividade da doença na linha de base e pelo menos uma pós-linha de base. [b] A população de eficácia ao longo do tempo.

C13004 é o estudo NCT00619489 que incluiu participantes de colite ulcerativa ou doença de Crohn virgens de tratamento, bem como 38 participantes de colite ulcerativa que toleraram bem vedolizumabe durante o Estudo C13002 (NCT01177228).

^a Inclui pacientes que descontinuaram pelos seguintes motivos: violação do protocolo, retirada do consentimento, perda de acompanhamento e outros.

^b Soma de pacientes descontinuados e em andamento com ≥100 semanas de tratamento aberto com vedolizumabe.

^c Inclui pacientes que ainda estão em andamento, mas ainda não atingiram 100 semanas de tratamento com vedolizumabe durante o GEMINI LTS.

CD, doença de Crohn; ITT, intenção de tratar; LTS, segurança de longo prazo; PBO, placebo; Q4W, a cada 4 semanas; Q8W, a cada 8 semanas; VDZ, vedolizumabe.

Fonte: Vermeire et al. (2017) (56)

No tempo da análise, poucos pacientes que não haviam participado anteriormente de outros estudos alcançaram 52 semanas de exposição ao tratamento. Dessa forma, 49% e 78% atingiram a remissão após 28 semanas, considerando aqueles previamente tratados e os não tratados com anti-TNF anteriormente, respectivamente. O estudo também observou benefícios de qualidade de vida após esse tempo de acompanhamento.

Já em relação àqueles participantes do estudo GEMINI 2, 74% estavam em remissão após 152 semanas de exposição ao tratamento (66% naqueles que falharam

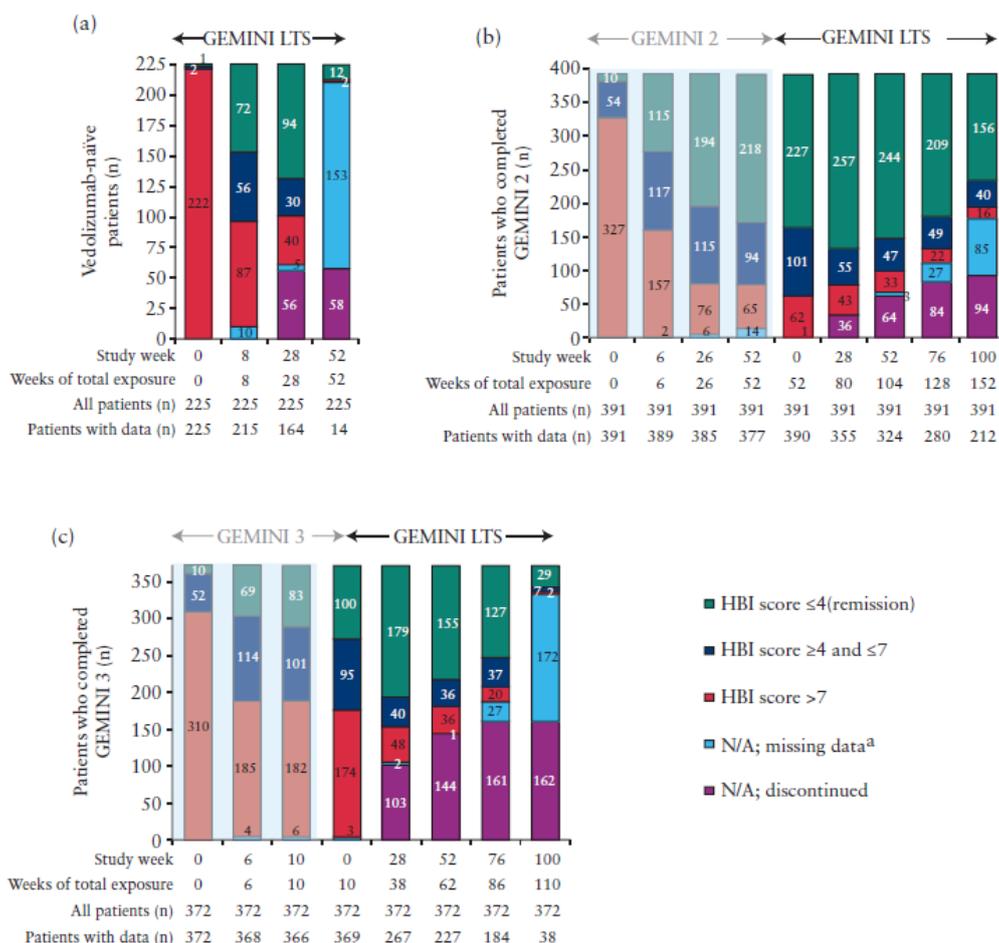
CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

anteriormente ao tratamento com anti-TNF e 82% naqueles não tratados com anti-TNF). Resultados similares foram observados nos indivíduos que participaram do estudo GEMINI 3 e tiveram remissão medida após 86 semanas de tratamento (69% considerando todos os participantes; 67% previamente tratados com anti-TNF; e 74% não tratados anteriormente; poucos pacientes haviam alcançado 110 semanas de tratamento).

O estudo ainda reportou que entre os pacientes que alcançaram resposta na semana 6 do estudo GEMINI 2 e continuaram o tratamento com vedolizumabe, 83% e 89% daqueles que tinham dados disponíveis estavam em remissão nas semanas 104 e 152, respectivamente.

Figura 12. Distribuição da atividade da doença



Números de pacientes com uma pontuação HBI ≤ 4 , uma pontuação HBI > 4 e ≤ 7 , ou uma pontuação HBI > 7 durante GEMINI 2 ou GEMINI 3 e GEMINI LTS são mostrados. A atividade da doença é mostrada na população de [a] pacientes virgens de vedolizumabe, [b] pacientes que completaram GEMINI 2 e [c] pacientes que completaram GEMINI 3.

^a Inclui pacientes que ainda estão em curso, mas ainda não chegaram a 100 semanas de tratamento com vedolizumabe durante o GEMINI LTS.

HBI, Índice Harvey-Bradshaw; LTS, segurança de longo prazo; N/A, não disponível.

Fonte: Vermeire et al. (2017) (56)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

A frequência de administração de vedolizumabe em pacientes que receberam vedolizumabe a cada 8 semanas durante a fase de manutenção e saíram do estudo GEMINI 2 foi aumentada para vedolizumabe a cada 4 semanas durante o GEMINI LTS [VDZ / Q8W → Q4W]. Dentro desta subpopulação, os pacientes que responderam ao vedolizumabe na fase de indução, mas abandonaram precocemente o GEMINI 2 na fase de manutenção, foram analisados para avaliar a eficácia de um aumento na frequência de administração (**intensificação ou otimização do tratamento**). Especificamente, 57 pacientes [45%] recebendo vedolizumabe a cada 8 semanas durante o GEMINI 2 retiraram-se do estudo precocemente devido à não resposta sustentada, agravamento da doença ou necessidade de medicação de resgate antes de serem incluídos no GEMINI LTS. Dos pacientes que entraram no GEMINI LTS, 39% (n = 22/57) alcançaram em resposta clínica e 4% (n = 2/57) estavam em remissão. Na semana 28, essas proporções aumentaram para 54% (n = 31/57) e 23% (n = 13/57), respectivamente. Os valores correspondentes na semana 100 foram de 35% (n = 20/57) com resposta clínica e 19% (n = 11/57) em remissão clínica. Uma tendência semelhante na eficácia foi observada com o aumento da frequência de dosagem, independentemente da exposição anterior a anti-TNF.

O estudo indicou que o perfil de segurança foi consistente com estudos publicados anteriormente. Os EAs mais frequentes presentes em 20% ou mais dos participantes foram: exacerbação da doença de Crohn, nasofaringite e artralgia. Descontinuação por EA foi reportada em 12% dos participantes do GEMINI LTS. Adicionalmente, 31% reportaram EAs graves e 8% infecção grave.

Os resultados foram consistentes, independentemente se os pacientes foram tratados ou não em um momento anterior com anti-TNF. Por fim, o estudo concluiu que vedolizumabe em longo prazo foi efetivo em pacientes com doença de Crohn e que os pacientes que perderam resposta durante o acompanhamento na fase de manutenção podem apresentar benefícios com o aumento da dose.

O estudo de **Sands et al. (2017)** (57) realizou uma análise *post-hoc* dos ensaios GEMINI 2 e 3 com objetivo de avaliar a eficácia e a segurança de vedolizumabe em dois subgrupos, de acordo com o tratamento prévio ou não com anti-TNF. O estudo avaliou o tratamento nas semanas 6, 10 e 52 para os desfechos remissão clínica (CDAI \leq 150), melhora da resposta clínica (redução \geq 100 pontos em relação aos dados basais do

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

escore CDAI), remissão clínica durável (remissão em pelo menos 80% das visitas de acompanhamento) e remissão clínica livre de esteroides.

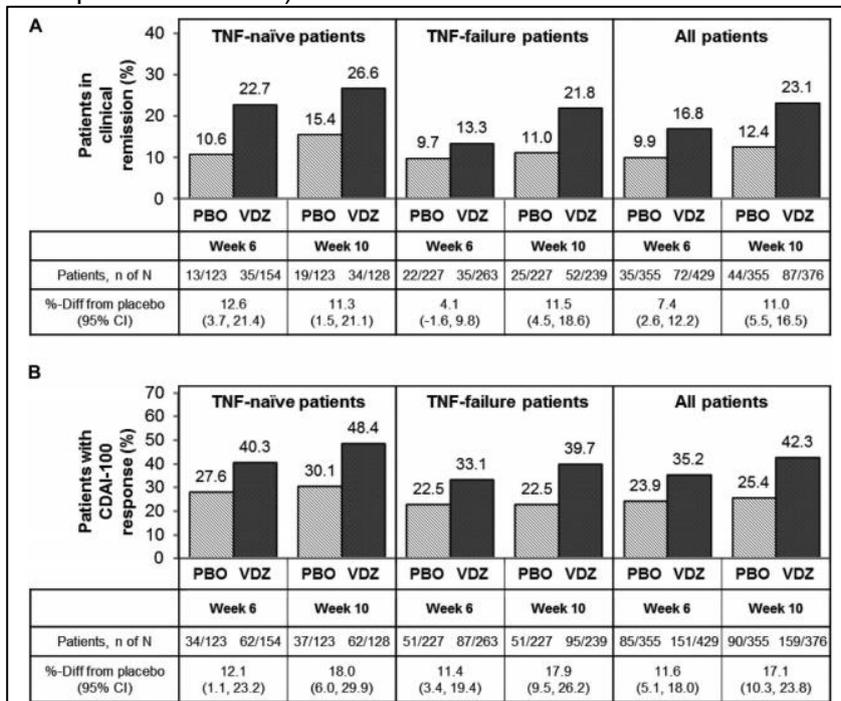
Entre os pacientes que responderam ao tratamento na fase indução com vedolizumabe (resultados apresentados na **Figura 13**), 48,9% daqueles do subgrupo não tratados anteriormente com anti-TNF e 27,7% do grupo previamente tratados com anti-TNF estavam em remissão clínica na semana 52 (versus 26,8% e 12,8% no grupo placebo, respectivamente). Essas e outras informações estão apresentadas na

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

Figura 14. A segurança também foi similar na comparação entre os subgrupos vedolizumabe e placebo.

Figura 13. Eficácia clínica da terapia de indução nas semanas 6 e 10 por histórico de tratamento com anti-TNF: (A) remissão clínica (CDAI ≤ 150), (B) melhora resposta clínica (redução de 100 pontos do CDAI)



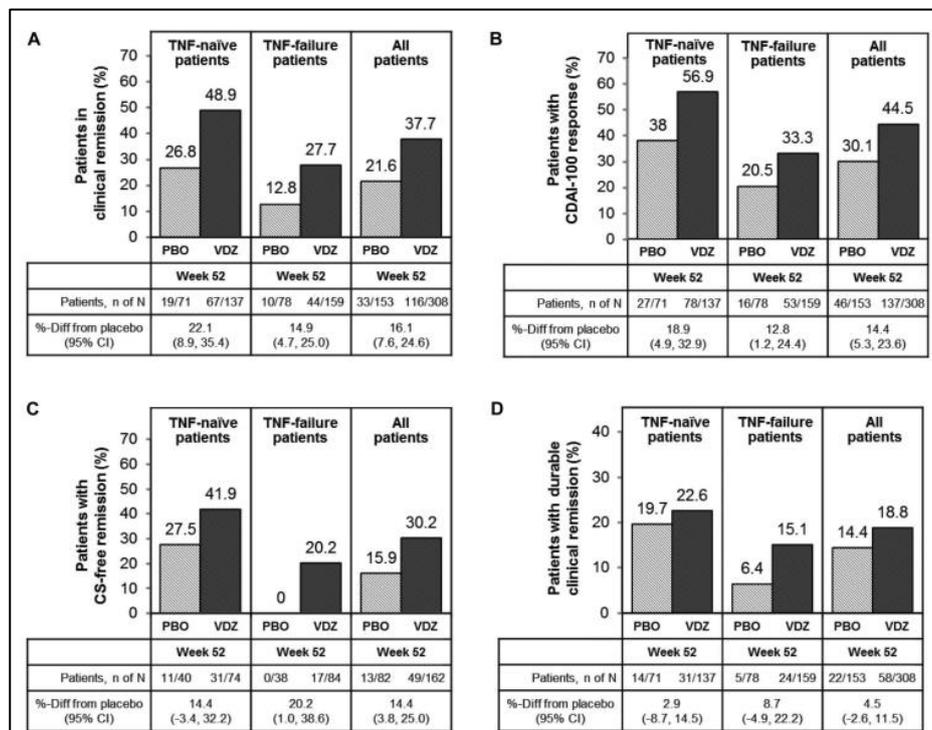
CDAI, *Crohn's Disease Activity Index*.

Fonte: Sands et al. (2017).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 14. Eficácia clínica da terapia de manutenção na semana 52 por histórico de tratamento com anti-TNF. (A) porcentagem de pacientes em remissão clínica (CDAI ≤ 150), (B) porcentagem de pacientes com melhora da resposta clínica (redução de 100 pontos do CDAI), (C) porcentagem de pacientes com remissão livre de corticosteroides e (D) porcentagem de pacientes com remissão clínica durável.



CDAI, *Crohn's Disease Activity Index*.

Fonte: de Sands et al. (2017).

Quando se estratificou os resultados de remissão e resposta em 6 e 10 semanas dos pacientes pelo tipo de falha ao anti-TNF observou-se que **o subgrupo de pacientes com resposta inadequada ao tratamento (falha primária) apresentou resultado superior ao placebo já na semana 6** para ambos os desfechos (

CONFIDENCIAL

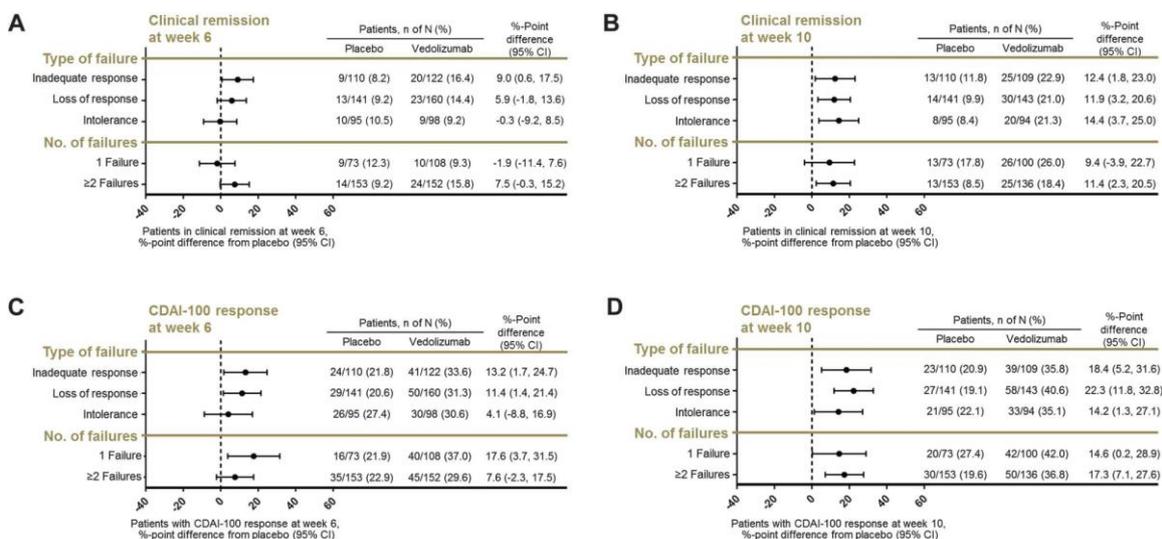
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 15).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 15. Diferença entre placebo e vedolizumabe com relação à remissão clínica em 6 semanas (A) e 10 semanas (B), e melhora da resposta clínica em 6 semanas (C) e 10 semanas (D)



CDAI, *Crohn's Disease Activity Index*.
Fonte: de Sands et al. (2017)

O estudo concluiu que vedolizumabe foi efetivo e seguro em pacientes com doença de Crohn, independentemente de haver histórico de tratamento prévio com agentes anti-TNF, apesar dos resultados terem sido numericamente melhores entre aqueles tratados pela primeira vez com o medicamento biológico.

Feagan et al. (2019) (58) realizaram uma avaliação *post-hoc* dos ensaios GEMINI 2 e 3 para explorar o tempo e os preditores de sintomas relatados pelos pacientes (dor abdominal e frequência de evacuações líquidas – do inglês, *loose stool frequency* – LSF). Os desfechos foram coletados nas semanas 2, 4 e 6 de tratamento.

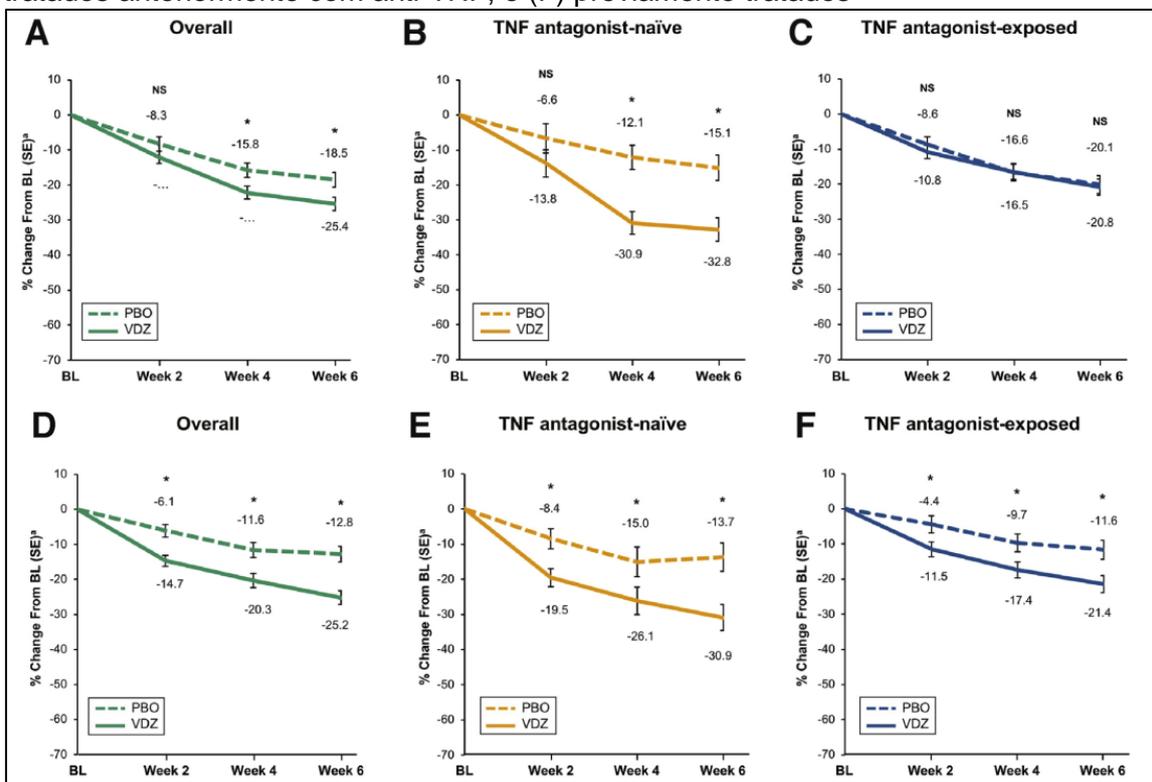
Para o desfecho dor abdominal, um maior número de pacientes tratados com vedolizumabe apresentaram redução na comparação com placebo na semana 4 e 6, considerando o grupo total de pacientes (previamente tratados ou não com anti-TNF). Ao considerar os dois subgrupos citados, este benefício foi observado entre aqueles pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF, mas não entre os previamente tratados. Além disso, os pacientes tratados com vedolizumabe apresentaram redução significativa de LSF na comparação com placebo a partir da semana 2, incluindo o grupo de pacientes previamente tratados com anti-TNF. Essas e outras informações estão expostas na (**Figura 16**). O estudo concluiu que o uso de vedolizumabe proporcionou benefícios para os sintomas reportados pelos pacientes com doença de Crohn a partir da

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

segunda até a sexta semana de tratamento, especialmente naqueles que estavam recebendo um tratamento com medicamento biológico pela primeira vez.

Figura 16. Sub escores dos pacientes com doença de Crohn. Porcentagem dos pacientes com variações para o desfecho dor abdominal (A) população geral, (B) pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF, e (C) previamente tratados. Porcentagem dos pacientes com variações para o desfecho LSF (D) população geral, (E) pacientes não tratados anteriormente com anti-TNF, e (F) previamente tratados



LSF, frequência de evacuações líquidas (do inglês, *loose stool frequency*); TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*).

Fonte: adaptado de Feagan et al. (2019) (58).

5.6 Avaliação da qualidade metodológica

Os ensaios clínicos randomizados apresentaram baixo risco para os vieses de seleção, atrição, desempenho e relato (

CONFIDENCIAL

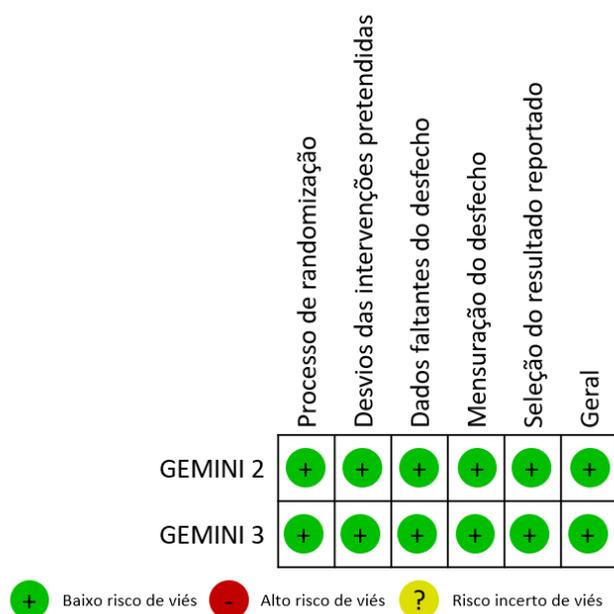
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 17).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 17. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos, de acordo com a ferramenta Risk of Bias



Nota: Figura elaborada a partir de dados gerados pela ferramenta disponível em Sterne et al. 2019 (59).

A revisão sistemática incluída apresentou baixa qualidade segundo a ferramenta AMSTAR-2. Dois pontos críticos não foram observados: os autores não fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões, e não consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão (**Tabela 4**).

Tabela 4. Qualidade metodológica da revisão sistemática incluída, de acordo com a ferramenta AMSTAR-2

Domínio	Mocko et al. (2016)
1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim
2 - O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (crítico)	Não
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Não
4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? (crítico)	Sim
5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim
6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim
7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões? (crítico)	Não
8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim
9 - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (crítico)	Sim

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Não
11 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? (crítico)	Sim
12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Não
13 - Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (crítico)	Não
14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim
15 - Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítico)	Sim
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim
Qualidade metodológica geral (C=Críticamente baixa, B=Baixa, M=Moderada, A=Alta)	Baixa qualidade

Nota: Tabela elaborada a partir de dados gerados pela ferramenta disponível em Shea et al. 2017 (51).

A avaliação da certeza da evidência foi realizada pela ferramenta GRADE. Seguindo a recomendação do STRIDE-II, descrita na seção “Tratar para atingir o alvo (*treat-to-target*) na doença de Crohn”, a remissão na fase de indução foi considerada um desfecho importante e não crítico, já que a meta de curto prazo no tratamento da doença de Crohn é a resposta sintomática. O desfecho de resposta clínica na fase de indução foi considerado crítico apesar de ter sido medido pelo CDAI e não pela avaliação de dois sintomas (evacuação líquida e dor abdominal), como recomendado pelo STRIDE-II (28). É importante ressaltar que STRIDE-II não é uma recomendação sobre os desfechos a serem avaliados em ensaios clínicos, e sim sobre o tratamento dos pacientes no dia a dia.

A certeza da evidência foi considerada alta para todos os desfechos avaliados (

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 5). Nesse relatório, foram apresentados os resultados dos pacientes virgens de tratamento com anti-TNF como resultados dos pacientes com indicação de medicamento biológico, mas contra-indicação aos anti-TNFs. Para os pacientes com falha primária aos anti-TNFs, foram apresentados os resultados globais dos pacientes que utilizaram vedolizumabe após falha primária, falha secundária ou intolerância a anti-TNF. Quando disponível, foi apresentado o resultado por motivo da interrupção de anti-TNF, entretanto trata-se de análise *post hoc*. Nessa avaliação, apenas para o desfecho de remissão clínica em 6 semanas o subgrupo de pacientes com falha primária parece ter respondido melhor que os demais (57). Nesse sentido, a certeza da evidência não foi rebaixada por “evidência indireta”.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 5. Avaliação da certeza da evidência de acordo com a ferramenta GRADE

Avaliação da Certeza da evidência							Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Remissão – indução								
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
Resposta clínica – indução								
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Remissão – manutenção								
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Resposta clínica – manutenção								
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Segurança								
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO

Fonte: Elaborado usando a ferramenta GRADEpro (<https://www.grade.pro/>)

5.7 Conclusões sobre a eficácia e segurança de vedolizumabe

Vedolizumabe foi avaliado em dois ensaios clínicos randomizados, duplo cegos, multicêntricos de alta qualidade metodológica (54,55). GEMINI 3 avaliou a indução com vedolizumabe em uma população composta em grande parte por pacientes com uso prévio de anti-TNF. O desfecho principal desse estudo foi a proporção de pacientes com falha anterior a anti-TNF que atingiram remissão clínica em seis semanas. Não foi verificada superioridade de vedolizumabe para esse desfecho, entretanto em 10 semanas uma proporção maior dessa população que recebeu vedolizumabe estava em remissão (26,6%) que aqueles que receberam placebo (12,1%) (P nominal = 0,001; RR 2,2; IC95%, 1,3-3,6) (55).

GEMINI 2 teve duas fases, de indução e de manutenção. Na fase de indução foram avaliadas duas coortes de pacientes, uma composta por 368 pacientes randomizados para vedolizumabe ou placebo, e outra composta por 747 pacientes que utilizaram vedolizumabe de maneira aberta (*open label*). Esse segundo grupo foi

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

recrutado para atingir o tamanho de amostra necessário para a fase de manutenção de GEMINI 2, composta pelos 461 pacientes que apresentaram resposta ao vedolizumabe na semana 6 (54). O estudo de manutenção de certolizumabe pegol, incorporado para doença de Crohn em 2017, também tinha esse desenho (60,61).

Na fase de indução o desfecho primário de remissão foi atingido (14,5% vedolizumabe *versus* 6,8% placebo, $p= 0,02$), mas o desfecho primário de resposta clínica, não. Ambos foram avaliados em seis semanas. Na fase de manutenção, mais pacientes em vedolizumabe apresentaram remissão e resposta clínica que pacientes do grupo placebo em 52 semanas: 39,0% dos pacientes que receberam vedolizumabe a cada 8 semanas e 36,4% que receberam vedolizumabe a cada 4 semanas estavam em remissão clínica, em comparação com 21,6% que receberam placebo ($P < 0,001$ e $P = 0,004$ para a comparação dos dois grupos de vedolizumabe, respectivamente, com placebo) (54).

É importante ressaltar que o tempo de avaliação dos desfechos primários da fase de indução dos estudos GEMINI 2 e GEMINI 3, de seis semanas, é considerado muito rígido e não corresponde à prática atual, conforme afirmaram médicos gastroenterologistas do GEDIIB consultados pela Takeda em um *Expert Meeting*. Além disso, conforme recomendado pelo STRIDE-II, descrito na seção “Tratar para atingir o alvo (*treat-to-target*) na doença de Crohn”, o desfecho de remissão clínica não é considerado um desfecho de curto prazo para o tratamento de pacientes com doença de Crohn (28).

Outro ponto levantado pelos autores para os resultados observados na fase de indução de GEMINI 2 e no GEMINI 3, diz respeito ao quadro clínico dos pacientes e seu histórico de tratamento. Nesses estudos, muitos pacientes já haviam apresentado falha terapêutica a anti-TNF, apresentavam fístulas, e escore CDAI, proteína-C reativa e calprotectina fecal altos no baseline (60,61). Ainda, é importante ressaltar que a indução com vedolizumabe prevê a administração do medicamento nas semanas 0, 2 e 6, e que os desfechos primários de indução foram avaliados no mesmo momento em que o paciente recebeu a última dose desse período de tratamento. Dessa forma, os desfechos primários de indução em verdade caracterizam o resultado dos pacientes após as duas primeiras doses dessa fase do tratamento. A dose de vedolizumabe na semana 6 ou um efeito incremental de tempo na capacidade da droga de exercer seu efeito terapêutico

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

pode ter contribuído para a maior eficácia observada na semana 10 na população falhada ao anti-TNF (54).

Com relação à segurança, em GEMINI 2, vedolizumabe 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%) em comparação ao placebo. Houve cinco mortes no grupo vedolizumabe e uma no grupo placebo. De acordo com os autores, tendo em conta todos os pacientes expostos a vedolizumabe no estudo, a taxa de mortalidade é similar à taxas de mortalidade de pacientes utilizando outros medicamentos biológicos (54). Em GEMINI 3, não houve diferença entre os grupos com relação a ocorrência de eventos adversos (55).

GEMINI 2 e GEMINI 3 adotaram o placebo de vedolizumabe como comparador. Isso foi essencial para manter o cegamento dos participantes e médicos. Entretanto, é importante ressaltar que em ambos os estudos a maioria dos pacientes dos grupos vedolizumabe e placebo estava em uso de medicamentos concomitantes. Ou seja, em verdade, os resultados apresentados são de vedolizumabe ± tratamento convencional *versus* placebo ± tratamento convencional.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

6 ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

6.1 Resumo das características da análise de custo-efetividade

A **Tabela 6** apresenta um resumo das características da análise de custo-efetividade.

Tabela 6. Resumo das características da análise de custo-efetividade

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Custo-efetividade
Intervenção	Vedolizumabe ± terapia convencional
Comparador	Terapia convencional
População-alvo	Pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave com: <ul style="list-style-type: none"> Falha primária ao tratamento com anti-TNF; e/ou Falha ao tratamento convencional e contra-indicação ao tratamento com anti-TNF.
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Desfechos	Anos de vida, anos de vida ajustados pela qualidade
Horizonte temporal	Horizonte equivalente ao tempo de vida do paciente
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos (custos de aquisição e administração dos medicamentos, custo por estado de saúde, custo de eventos adversos)
Tipo de análise de sensibilidade	Determinística e probabilística

6.2 Objetivo

Avaliar a custo-efetividade de vedolizumabe em relação ao tratamento convencional no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram falha primária ao tratamento com anti-TNF

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Com o intuito de adotar uma postura conservadora, optou-se por apresentar os resultados da população falhada a anti-TNF, já que essa é a maior parcela da população alvo da proposta de incorporação. Além disso, sabe-se que pacientes já expostos a anti-TNF apresentam uma resposta ao tratamento biológico seguinte menos pronunciada que pacientes virgens de anti-TNF.

6.3 População-alvo

A população-alvo do modelo inclui pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram falha primária a anti-TNF.

6.4 Perspectiva

A perspectiva adotada para esta análise é a do Sistema Único de Saúde (SUS), incluindo apenas custos médicos diretos.

6.5 Horizonte temporal

A análise de custo-efetividade foi conduzida com um horizonte temporal ao longo da vida do paciente (63 anos), pelo fato da doença de Crohn ser uma doença crônica e progressiva.

6.6 Intervenção e comparador

A intervenção a ser avaliada nesta análise é de vedolizumabe em combinação ou não com terapia convencional (vedolizumabe ± terapia convencional). Uma vez que o PCDT de doença de Crohn atualizado em 2017 recomenda que o medicamento anti-TNF seja suspenso caso não haja resposta ao tratamento após 2 doses (ou 3, no caso de presença de fístula) (11), utilizou-se como comparador o tratamento convencional para doença de Crohn ativa moderada a grave.

6.7 Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (62).

6.8 Desfechos de efetividade

Foram considerados como desfechos de efetividade: anos de vida por estado da doença (resposta, remissão, doença de Crohn ativa e cirurgia), anos de vida total, anos de vida ajustados pela qualidade (do inglês *quality-adjusted life year*, QALY) por estado da doença (resposta, remissão, doença de Crohn ativa e cirurgia) e QALY total.

6.9 Desfechos econômicos

Foram considerados como desfechos os custos médicos diretos: custo de manejo da doença, custos de manejo de eventos adversos e custo total de tratamento.

6.10 Metodologia do modelo econômico

Este é um modelo de custo-efetividade desenvolvido no Microsoft Excel® para estimar resultados clínicos e econômicos ao longo da vida do paciente associados ao uso de vedolizumabe para doença de Crohn ativa moderada a grave. Este modelo foi adaptado a partir do modelo de custo-efetividade de vedolizumabe submetido ao NICE (63).

No modelo, o tratamento de DC inclui uma fase de indução de 6 semanas seguido pela fase de manutenção com ciclos de 8 semanas. O modelo utiliza uma estrutura de árvore de decisão para modelar a fase de indução do tratamento e uma abordagem de coorte de Markov para modelar a fase de manutenção do tratamento, incluindo pacientes submetidos a cirurgia.

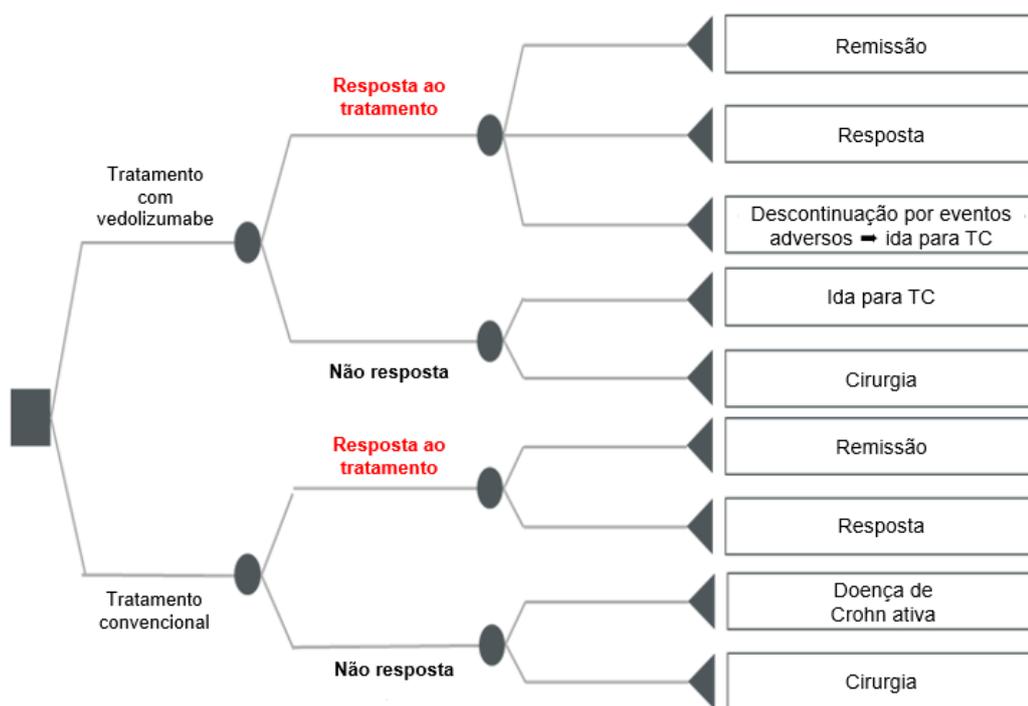
Durante a fase de indução, os pacientes iniciam o tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional ou somente com tratamento convencional. Considera-se que o paciente respondeu ao tratamento ao obter uma queda de 100 pontos ou mais no escore do CDAI e que o paciente atingiu remissão ao alcançar uma pontuação de 150 ou menos no CDAI. Pacientes que iniciaram a terapia convencional podem responder ao tratamento e mover para um estado de resposta ou remissão na fase de manutenção, dependendo do seu escore CDAI. Já aqueles que não obtiveram resposta ao tratamento convencional irão para um estado de doença ativa, assumindo que estes pacientes continuarão a utilizar a terapia convencional a longo prazo ou serão submetidos a cirurgia. Em relação

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

aos pacientes que iniciaram tratamento com vedolizumabe, os pacientes podem responder ao tratamento e mover para um estado de resposta ou remissão, dependendo da sua pontuação CDAI, ou terão que descontinuar o tratamento devido a eventos adversos relacionados ao tratamento e passarão a utilizar terapia convencional. Já aqueles que não obtiveram resposta ao tratamento com vedolizumabe irão para terapia convencional ou serão submetidos a cirurgia. A **Figura 18** mostra a árvore de decisão utilizada na fase de indução.

Figura 18. Árvore de decisão utilizada na fase de indução



TC: tratamento convencional. Os pontos finais na árvore de decisão indicam onde um paciente começa na secção de manutenção do modelo. O estado de “doença de Crohn ativa” corresponde à doença de Crohn ativa moderada a grave.

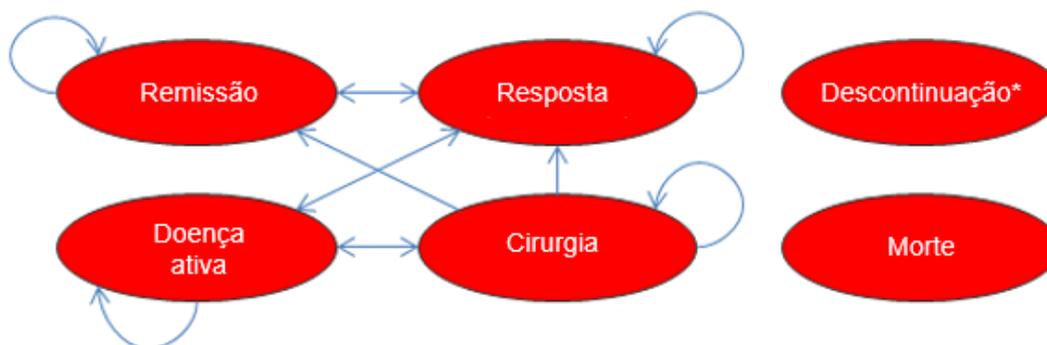
Na fase de manutenção, foi utilizado um modelo de Markov, com ciclos de 8 semanas, adaptado de uma análise econômica publicada anteriormente (63). No modelo de Markov, os pacientes podem transitar entre os estados de saúde (remissão, resposta, doença de Crohn ativa e cirurgia) e a probabilidade de transição para cada estado de saúde depende do estado de saúde atual e do tratamento utilizado pelo paciente. Os estados de saúde do paciente são definidos de acordo com sua pontuação CDAI: remissão (CDAI ≤ 150), resposta (CDAI maior que 150 e ≤ 220), doença de Crohn ativa (CDAI maior que 220 e ≤ 600) e cirurgia. Além dos estados de saúde relacionados ao estágio da doença, pacientes também podem morrer ou descontinuar o tratamento. Os

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

pacientes podem transitar para o estado de morte partindo de qualquer estado de saúde e a qualquer momento (**Figura 19**).

Figura 19. Estrutura do modelo na fase de manutenção



*Descontinuação é aplicável somente para pacientes que responderam ao tratamento com vedolizumabe, uma vez que não respondedores trocam para terapia convencional e continuam recebendo-a. A descontinuação pode acontecer por perda de resposta ou por eventos adversos.

O estado de saúde inicial do paciente no modelo de Markov na fase de manutenção será aquele alcançado pelo paciente no final da fase de indução e, dessa forma, pacientes que obtiveram remissão ou resposta ao tratamento durante a fase de indução iniciam o modelo Markov de longo prazo no estado de saúde "Remissão" e "Resposta", respectivamente. Considera-se que pacientes com doença ativa, após um ciclo de 8 semanas em tratamento, podem: ir para um estágio leve da doença (estado de resposta), interromper o tratamento por falta de resposta e trocar para terapia convencional, serem submetidos a cirurgia ou descontinuar o tratamento. Presume-se que os pacientes que responderam ou estão em remissão, mas que descontinuaram o tratamento por perda de resposta ou eventos adversos, trocam para a terapia convencional na fase de manutenção.

Também foram assumidas algumas premissas na construção do modelo: em cada ciclo os pacientes transitam entre os estados de saúde e não ocorre mais do que uma transição por ciclo; pacientes que iniciam a terapia convencional ou que foram submetidos a cirurgia em qualquer ponto não podem trocar para terapia com vedolizumabe; os pacientes que obtiverem remissão ou resposta (estado de saúde de "Remissão" e "Resposta", respectivamente) continuarão em tratamento enquanto permanecerem nestes estados de saúde; aqueles que recebem terapia convencional não descontinuem o tratamento devido a eventos adversos relacionados ao tratamento ou por outras razões e aqueles que descontinuem tratamento com vedolizumabe passam a receber terapia convencional até o fim do horizonte temporal.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Além disso, permitir que os pacientes realizem a transição para um estado de saúde diferente apenas no início de um ciclo de 8 semanas ou no final de um ciclo de 8 semanas pode resultar em uma subestimativa ou superestimativa dos custos e desfechos em saúde. Por isso, foram consideradas correções de meio-ciclo, que pressupõe que as transições de estado de saúde ocorram na metade do ciclo 8 semanas.

6.11 Características dos pacientes

Como características basais dos pacientes, utilizou-se uma idade média de 36 anos e uma proporção de homens de 43%, com base no estudo de Sands et al. 2017 (57). A idade média e o sexo dos pacientes são utilizados para estimar o risco de mortalidade geral.

6.12 Dados de eficácia

Em relação aos dados de eficácia do tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional e com terapia convencional, foram utilizados dados do estudo de Sands et al. 2017 (57) para determinar os dados de resposta e remissão nas fases de indução e de manutenção. A **Tabela 7** mostra as probabilidades de resposta e remissão nas fases de indução e manutenção. O intervalo de confiança de 95% foi calculado de forma a levar em consideração o desfecho dicotômico das variáveis. O cálculo seguiu a fórmula abaixo, onde \hat{p} é a probabilidade, z equivale a 1,96 e n é o número da amostra.

Figura 20. Fórmula utilizada para o cálculo do intervalo de confiança

$$\hat{p} \pm z \sqrt{\frac{\hat{p}(1-\hat{p})}{n}}$$

Tabela 7. Probabilidades de resposta e remissão

	População exposta aos anti-TNFs †
Fase de indução (IC de 95%)	
Probabilidade de resposta – Vedolizumabe ± terapia convencional	33,60% (25,22% a 41,98%)
Probabilidade de resposta – Terapia convencional	21,80% (14,08% a 29,52%)
Probabilidade de remissão - Vedolizumabe ± terapia convencional	16,40% (9,83% a 22,97%)
Probabilidade de remissão – Terapia convencional	8,20% (3,07% a 13,33%)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Fase de manutenção (IC de 95%)	
Probabilidade de resposta - Vedolizumabe ± terapia convencional	35,30% (23,94% a 46,66%)
Probabilidade de resposta – Terapia convencional	20,00% (6,75% a 33,25%)
Probabilidade de remissão - Vedolizumabe ± terapia convencional	29,40% (18,57% a 40,23%)
Probabilidade de remissão – Terapia convencional	8,60% (0,00% a 17,89%)*

† Para determinar a probabilidades de resposta e remissão da população exposta aos anti-TNFs, foram utilizado os dados de eficácia daqueles pacientes que tiveram resposta inadequada aos anti-TNFs, disponíveis no material suplementar do artigo (57). *O limite inferior da probabilidade de remissão da terapia convencional da população exposta foi menor do que zero e, por isso, o valor foi corrigido para 0%. IC, intervalo de confiança.

Foi calculado o *odds ratio* e seu respectivo intervalo de confiança de 95% com base nas probabilidades de resposta e remissão das fases de indução e manutenção para vedolizumabe (64). Assumiu-se que a terapia convencional tem um *odds ratio* equivalente a 1,0. A **Tabela 8** mostra o *odds ratio* de resposta e remissão nas fases de indução e manutenção. Também foi calculado o risco relativo e seu respectivo intervalo de confiança de 95% com base nas probabilidades de resposta e remissão das fases de indução e manutenção para vedolizumabe (65). Para terapia convencional, foi considerado um risk ratio equivalente a 1,0. A **Tabela 9** mostra o risco relativo de resposta e remissão.

Tabela 8. *Odds ratio* de resposta e remissão

	População exposta aos anti-TNFs
Fase de indução (IC de 95%)	
OR de resposta - Vedolizumabe ± terapia convencional	1,81 (1,01 a 3,27)
OR de resposta – Terapia convencional	1,00
OR de remissão - Vedolizumabe ± terapia convencional	2,20 (0,96 a 5,06)
OR de remissão – Terapia convencional	1,00
Fase de manutenção (IC de 95%)	
OR de resposta - Vedolizumabe ± terapia convencional	2,18 (0,83 a 5,73)
OR de resposta – Terapia convencional	1,00
OR de remissão - Vedolizumabe ± terapia convencional	4,44 (1,22 a 16,20)
OR de remissão – Terapia convencional	1,00

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

OR, *odds ratio*; IC, intervalo de confiança

Tabela 9. *Risk ratio* de resposta e remissão

	População exposta aos anti-TNFs
Fase de indução (IC de 95%)	
RR de resposta - Vedolizumabe ± terapia convencional	1,54 (1,00 a 2,37)
RR de resposta – Terapia convencional	1,00
RR de remissão - Vedolizumabe ± terapia convencional	2,00 (0,95 a 4,21)
RR de remissão – Terapia convencional	1,00
Fase de manutenção (IC de 95%)	
RR de resposta - Vedolizumabe ± terapia convencional	1,76 (0,84 a 3,69)
RR de resposta – Terapia convencional	1,00
RR de remissão - Vedolizumabe ± terapia convencional	3,43 (1,09 a 10,76)
RR de remissão – Terapia convencional	1,00

RR, risco relativo; IC, intervalo de confiança

Além disso, também foi considerado que uma parte dos pacientes em uso de vedolizumabe necessitarão de escalonamento de dose, com uma taxa equivalente a 23%(66). Assumiu-se que os pacientes permaneceriam em regimes escalonados até obterem resposta ou remissão. A recuperação de resposta também foi considerada no modelo, de modo que uma parte dos pacientes conseguem uma recuperação de resposta depois terem utilizado um regime de manutenção com escalonamento de dose. A taxa de recuperação de resposta de vedolizumabe foi de 47% (56).

6.13 Eventos adversos

Considerou-se que os pacientes podem experimentar eventos adversos a qualquer momento do tratamento, tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção. Foram incluídos somente eventos adversos que ocorreram em ≥10% dos pacientes (57). As taxas dos eventos adversos foram convertidas para probabilidades em 6 semanas para a fase de indução e em 8 semanas para a fase de manutenção. A **Tabela 10** mostra as probabilidades de cada evento adverso nas fases de indução e manutenção (57).

Tabela 10. Probabilidades de eventos adversos para a população exposta

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Evento adverso	Fase de indução		Fase de manutenção	
	Vedolizumabe ± terapia convencional	Terapia convencional	Vedolizumabe ± terapia convencional	Terapia convencional
Exacerbação da doença de Crohn	0,49%	0,94%	3,93%	7,53%
Artralgia	0,31%	0,26%	2,46%	2,11%
Nasofaringite	0,29%	0,08%	2,29%	0,62%
Náusea	0,29%	0,22%	2,29%	1,77%
Pirexia	0,26%	0,22%	2,11%	1,77%
Dor de cabeça	0,26%	0,26%	2,11%	2,11%
Infecção séria	0,10%	0,06%	0,78%	0,47%

Além disso, foram utilizados dados do estudo Sands et al. 2017 (57) para determinar a taxa de descontinuação por eventos adversos do tratamento com vedolizumabe. A taxa de descontinuação na fase de indução foi calculada a partir da conversão da taxa de descontinuação da fase de manutenção, de modo que a probabilidade foi ajustada para levar em consideração as 6 semanas de tratamento de indução. Foi considerado que não há descontinuação de tratamento para pacientes em uso de terapia convencional. A **Tabela 11** mostra a taxa de descontinuação de vedolizumabe nas fases de indução e manutenção para a população exposta e mista.

Tabela 11. Taxa de descontinuação de vedolizumabe

	Fase de indução	Fase de manutenção
População exposta aos anti-TNFs	8,37%	11,00%
População mista (pacientes <i>naïve</i> e expostos aos anti-TNFs)	8,33%	10,95%

6.14 Utilidade

A **Tabela 12** mostra as utilidades adotadas para cada estado de saúde estimadas a partir de dados dos estudos clínicos GEMINI 2 e 3 (54,55). Todos os pacientes entraram no modelo com uma utilidade de base equivalente ao do estado de saúde “Doença de Crohn ativa”. Assumiu-se que as utilidades do estado de saúde eram independentes de tempo e estas foram aplicadas aos pacientes em cada ciclo e em cada estado de saúde ao longo do horizonte temporal do modelo.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 12. Utilidade por estado de saúde

Estado de saúde	Utilidade
Remissão	0,82
Resposta	0,73
Doença de Crohn ativa	0,57
Cirurgia	0,57

Também foram utilizados dados de desutilidade de acordo com os eventos adversos experienciados pelos pacientes (**Tabela 13**). Para incorporar estes dados no modelo, foram multiplicados os dados de desutilidade pela probabilidade de cada evento adverso por ciclo e, depois, este resultado foi multiplicado pela utilidade do estado de saúde para estimar o valor da utilidade em cada ciclo. Assumiu-se que os dados de desutilidade dos eventos adversos possuem uma duração de 6 semanas (duração do período de indução).

Tabela 13. Desutilidades dos eventos adversos

Evento adverso	Desutilidade	Referência
Exacerbação de doença da Crohn	-0,350	Tappenden et al. 2016 (67)
Artralgia	-0,070	Doyle et al. 2008 (68)
Nasofaringite	-0,200	Beusterien et al. 2009 (69)
Náusea	-0,048	Nafees et al. 2008 (70)
Pirexia	-0,110	Beusterien et al. 2009 (69)
Dor de cabeça	-0,070	Doyle et al. 2008 (68)
Infecção séria	-0,520	Brown et al. 2001 (71)

6.15 Cirurgia

Os pacientes em fase de indução e em fase de manutenção podem receber cirurgia para tratar a doença de Crohn. Foi considerado que uma parte dos pacientes que não atingissem resposta ou remissão na terapia convencional fossem submetidos a realização de uma cirurgia no final da fase de indução. Do mesmo modo, durante cada ciclo da fase de manutenção, foi considerado que uma parte dos pacientes com doença ativa realizariam cirurgia. Assumiu-se que a taxa de realização de cirurgia é independente do tempo e do tratamento utilizado, tanto na fase de indução quanto na de manutenção. A **Tabela 14** mostra a taxa anual de realização de cirurgia na fase de manutenção por estado de saúde (63). Para determinar a taxa de realização de cirurgia entre os não

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

respondentes na fase de indução, a taxa anual de cirurgia do estado de doença ativa foi convertida para 6 semanas (duração da fase de indução), chegando a uma taxa de 0,41%. Também foram definidas as probabilidades dos possíveis resultados da cirurgia, como mostra a **Tabela 15**.

Tabela 14. Taxa anual de realização de cirurgia na fase de manutenção (63)

Estado de saúde	Taxa anual de realização de cirurgia
Doença de Crohn ativa	3,51%
Resposta	0,82%
Remissão	0,70%
Cirurgia	33,74%

Tabela 15. Probabilidades dos resultados da cirurgia

Estado de saúde	Taxa anual de realização de cirurgia	Referência
Remissão	52,72%	(63)
Resposta	7,71%	
Doença de Crohn ativa	5,83%	Cálculo
Cirurgia	33,74%	(63)

6.16 Mortalidade

Foram utilizados dados de mortalidade por sexo e por idade extraídos do IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) (72). Estas probabilidades anuais foram aplicadas em cada ciclo na fase de manutenção e, na fase de indução, estas probabilidades foram convertidas para 6 semanas e aplicadas na coorte de pacientes. O modelo não inclui explicitamente as mortes por doença de Crohn. O modelo também não considerou mortes associadas à cirurgia ou complicações cirúrgicas.

6.17 Dados de custo

6.17.1 Custo de tratamento

O custo de aquisição dos medicamentos foram definidos com base nos preços unitários destes medicamentos recuperados no Painel de Preços do Ministério da Economia (73). A terapia convencional é composta pelos medicamentos recomendados pelo PCDT para o tratamento de doença de Crohn ativa moderada a grave: metilprednisolona, azatioprina, metotrexato e prednisona (11). A **Tabela 16** mostra os

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

custos unitários de vedolizumabe e daqueles medicamentos utilizados no tratamento convencional.

Tabela 16. Custo de aquisição dos medicamentos

Medicamentos	Apresentação	Preço unitário (73)
Vedolizumabe	Pó liofilizado para solução injetável em frasco de uso único contendo 300 mg de vedolizumabe.	R\$ 3.218,00
Metilprednisolona	Solução injetável 500 mg (por ampola)	R\$ 13,00
Azatioprina	Comprimido de 50 mg	R\$ 0,50
Metotrexato	25 mg/ml injetável (por ampola de 2 ml)	R\$ 16,10
Prednisona	Comprimido de 5 mg	R\$ 0,06

Para determinar o custo de tratamento com a terapia convencional, foi estimada a proporção de uso entre medicamentos corticosteroides e imunossupressores, que são as classes de medicamentos utilizadas na terapia convencional para doença de Crohn ativa moderada a grave. Foi definida a distribuição de uso de prednisona e metilprednisolona, dentro da classe de corticosteroides, e de azatioprina e metotrexato, dentro da classe de imunossupressores, com base no estudo de mundo de real de Zaltman et al. 2021 (74) e com base em uma análise da base de medicamentos do DataSUS (utilizando os CIDs de doença Crohn: K50, K50.0, K50.1, K50.8, K50.9) referente ao ano de 2020 (75), respectivamente. A **Tabela 17** mostra a distribuição de uso dos medicamentos dentro de cada classe de medicamento.

Tabela 17. Distribuição de uso por medicamento em cada classe de medicamento

Classe de medicamentos	Medicamento	Distribuição de uso
Imunossupressores	Azatioprina	98,29%
	Metotrexato	1,71%
Corticosteroides	Prednisona	96,67%
	Metilprednisolona	3,33%

O estudo de Sands et al. 2017 mostrou que, na terapia convencional, os pacientes podem utilizar somente corticosteroides, somente imunossupressores ou ambos (57). Dessa forma, foi estimada a porcentagem de utilização entre os corticosteroides, imunossupressores ou uso concomitante de ambos (**Tabela 18**) (57).

Tabela 18. Porcentagem de utilização entre as classes de medicamentos na terapia convencional

Classe de medicamentos	Porcentagem de uso
------------------------	--------------------

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Corticosteroides	49,57%
Imunossupressores	24,79%
Corticosteroides e Imunossupressores	25,64%

O cálculo do custo anual de tratamento de cada medicamento compondo a terapia convencional foi calculado a partir da posologia recomendada pelo PCDT (11). O custo de administração intravenosa e intramuscular foi considerado equivalente a R\$ 0,63, de acordo com o procedimento de administração de medicamentos na atenção especializada (código 0301100012) presente no SIGTAP (76). Como a dose de alguns medicamentos depende do peso dos pacientes, foi feita a média ponderada por idade e sexo do peso da população brasileira acima de 18 anos com base em dados do IBGE, chegando a 67,5 kg (77). A **Tabela 19** mostra o custo anual de tratamento de cada medicamento utilizado na terapia convencional.

Tabela 19. Custo anual de tratamento por medicamento na terapia convencional

Medicamentos	Posologia	Custo anual de aquisição	Custo anual de administração	Custo anual de tratamento
Metilprednisolona	1 mg/kg/dia, intravenoso a cada 6h	R\$7,02	R\$10,08	R\$17,10
Azatioprina	2,0 a 2,5 mg/kg/dia via oral	R\$554,72	R\$0,00	R\$554,72
Metotrexato	25 mg/semana, intramuscular	R\$837,20	R\$32,76	R\$869,96
Prednisona	1 mg/kg/dia, via oral	R\$300,78	R\$0,00	R\$300,78

Com base nestas informações, o cálculo do custo total anual de tratamento com terapia convencional foi feito a partir da multiplicação do custo anual de cada medicamento pela sua respectiva distribuição dentro de cada classe (obtendo o custo anual de tratamento por classe) e, depois, ponderado pela participação de cada classe no tratamento convencional (obtendo o custo total ponderado de cada classe). A

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 20 mostra esses resultados, chegando a um custo total anual de tratamento convencional equivalente a R\$501,56.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 20. Custo total anual do tratamento convencional

Classe de medicamentos	Custo anual de tratamento por classe	Custo total ponderado
Corticosteroides	R\$291,33	R\$144,42
Imunossupressores	R\$560,10	R\$138,83
Corticosteroides e Imunossupressores	R\$851,43	R\$218,31
Custo total anual do tratamento convencional		R\$501,56

Já em relação ao custo de tratamento vedolizumabe ± terapia convencional, o cálculo do custo anual de tratamento de vedolizumabe foi calculado a partir da posologia recomendada em bula (47), considerando que 23% dos pacientes em uso de vedolizumabe realizam escalonamento de dose (66) e um custo de administração intravenosa equivalente ao procedimento de administração de medicamentos na atenção especializada (código 0301100012) presente no SIGTAP (76). Dessa forma, o custo anual de tratamento com vedolizumabe no regime padrão é de R\$25.749,04, considerando as fases de indução e manutenção, e de R\$22.526,00 considerando somente a fase de manutenção. No tratamento com vedolizumabe considerando o escalonamento de dose, foi considerada uma dose adicional de vedolizumabe na semana 10 e uma dose de manutenção a cada 4 semanas (47), chegando a um custo anual de tratamento de R\$45.060,82, considerando as fases de indução e manutenção, e de R\$41.834,00 considerando somente a fase de manutenção.

Como apresentado anteriormente, o paciente que utiliza vedolizumabe pode usar de forma concomitante um corticosteroide e/ou imunossupressor da terapia convencional e, por isso, considerou-se que uma parte dos pacientes em uso de vedolizumabe utilizarão, também, os medicamentos presentes na terapia convencional. Para estimar a distribuição de uso entre as classes de medicamentos utilizadas no tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional, foram utilizados os dados do estudo Sands et al. 2017 para estimar a porcentagem de utilização entre os corticosteroides, imunossupressores, uso concomitante de ambos ou somente vedolizumabe (57). A

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 21 mostra a distribuição de uso por classe de medicamento no tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 21. Porcentagem de utilização entre as classes de medicamentos no tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional

Classe de medicamentos	Porcentagem de uso
Corticosteroides + vedolizumabe	34,81%
Imunossupressores + vedolizumabe	16,07%
Corticosteroides e Imunossupressores + vedolizumabe	17,14%
Somente vedolizumabe	31,97%

Desse modo, foi feita a soma do custo anual de tratamento por classe, mostrado na

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 20, com o custo anual de tratamento com vedolizumabe para, assim, obter o custo anual de tratamento com vedolizumabe \pm terapia convencional. Estes valores foram ponderados pela participação de cada classe no tratamento com vedolizumabe \pm terapia convencional. O custo total de tratamento de indução com vedolizumabe \pm terapia convencional foi equivalente a R\$ 9.694,82. O custo total anual de tratamento de manutenção com vedolizumabe \pm terapia convencional foi equivalente a R\$22.863,39, no regime padrão, e R\$ 42.171,39 no regime com escalonamento de dose.

6.17.2 Custo por estado de saúde

Foram estimados dados de uso de recursos anuais para os estados de saúde de remissão, resposta, doença de Crohn ativa e cirurgia com base no estudo de Wu et al. 2018 (78). A

Tabela 22 mostra o uso de recursos de cada estado de saúde e seu respectivo custo unitário. Dessa forma, a **Tabela 23** mostra o custo anual de uso de recursos por estado de saúde.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 22. Uso de recursos por estado de saúde (78,79)

Recursos	Remissão	Resposta	Doença de Crohn ativa	Cirurgia	Custo unitário	Referência
Consulta médica	2,00	4,50	6,50	1,50	R\$ 10,00	SIGTAP (código 0301010072) (76)
Colonoscopia	0,20	0,50	2,00	1,25	R\$ 112,66	SIGTAP (código 0209010029) (76)
Exames de sangue (hemograma, exame qualitativo de urina e dosagem de creatinina sérica)	3,25	3,90	6,50	1,50	R\$ 9,66	SIGTAP (códigos 0202020380, 0202050017 e 0202010317) (76)
Hospitalização (sem considerar procedimentos cirúrgicos)	0,30	0,30	0,30	0,00	R\$ 946,07	DataSUS (RD). Custo médio por hospitalização em 2020 (CID's utilizados: K50, K500, K501, K508, K509) (75)
Colonoscopia de emergência	0,00	0,25	0,75	0,50	R\$ 112,66	SIGTAP (código 0209010029) (76)
Cirurgia (colectomia total)	0,00	0,00	0,00	1,00	R\$ 1.147,33	SIGTAP (código 0407020071) (76)
Complicações da cirurgia*	0,00	0,00	0,00	0,4	R\$ 170,12	SIGTAP (código 0308040015) (76)

*40% dos pacientes que realizam colectomia tem complicações decorrentes da cirurgia (80).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

Tabela 23. Custo anual de uso de recursos por estado de saúde

Estado de saúde	Custo anual de uso de recursos
Remissão	R\$ 357,75
Resposta	R\$ 450,99
Doença de Crohn ativa	R\$ 721,43
Cirurgia	R\$ 1.442,02

6.17.3 Custo de eventos adversos

Foram utilizados dados do SIGTAP e DataSUS para custear o manejo dos eventos adversos. Considerou-se que os eventos adversos de exacerbação de doença de Crohn e infecção sérias são tratados de forma intra-hospitalar. A **Tabela 24** mostra o custo de cada evento adverso.

Tabela 24. Custo por evento adverso

Evento adverso	Custo por evento	Referência
Exacerbação de doença de Crohn	R\$ 946,07	DataSUS (RD). Custo médio por hospitalização em 2020 (CID's utilizados: K50, K50.0, K50.1, K50.8, K50.9) (75)
Artralgia	R\$ 10,00	SIGTAP (código 0301010072) (76)
Nasofaringite	R\$ 10,00	
Náusea	R\$ 10,00	
Pirexia	R\$ 10,00	
Dor de cabeça	R\$ 10,00	
Infecção séria	R\$ 427,19	SIGTAP e DataSUS (RD)* (75,76)

*Foi considerado que o custo de uma infecção séria equivale ao custo médio por hospitalização decorrente de infecção pulmonar (0303140135), infecção gastrointestinal (0303070110), infecção da pele (0303080094), infecção do trato urinário (0303150050), infecção de ouvido, nariz e garganta (0303140151) e infecções musculoesqueléticas (base RD, CID's M86, M860, M861, M862, M863, M864, M865, M866, M868, M869; M60, M600, M601, M602, M608, M609)

6.18 Resultado

Utilizando uma coorte de 1.000 pacientes, o tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional proporcionou no total 17,31 anos de vida por paciente, sendo que o paciente permaneceu por mais tempo no estado de resposta e de remissão do que pacientes que utilizaram somente terapia convencional: 0,23 *versus* 0,13 e 0,34 *versus* 0,29, respectivamente. Em relação ao ano de vida ajustado pela qualidade (do inglês

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

quality-adjusted life year, QALY), o tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional resultou em 9,913 QALYs por paciente, enquanto a terapia convencional resultou em 9,884. A **Tabela 25** mostra os resultados destes parâmetros clínicos. Em relação aos resultados de custo, o custo total de tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional foi de R\$ 34.090 por paciente *versus* R\$ 23.422 para a terapia convencional (**Tabela 26**). Dessa forma, o uso de vedolizumabe ± terapia convencional resultou em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 362.776 *versus* terapia convencional.

Tabela 25. Resultados dos parâmetros clínicos

	Vedolizumabe ± terapia convencional	Terapia convencional
Anos de vida (descontado por paciente)		
Anos em tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional	0,46	0,00
Anos em resposta	0,23	0,13
Anos em remissão	0,34	0,29
Anos em doença de Crohn ativa	16,64	16,80
Anos gastos com cirurgia	0,10	0,10
Anos de vida total	17,31	17,31
QALY (descontado por paciente)		
QALY no tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional	0,290	0,000
QALY em resposta	0,169	0,093
QALY em remissão	0,279	0,235
QALY em doença de Crohn ativa	9,486	9,575
QALY em cirurgia	0,054	0,055
Desutilidades	-0,075	-0,074
QALY total	9,913	9,884

Tabela 26. Resultados de custo

	Vedolizumabe ± terapia convencional	Terapia convencional
Custos (descontados por paciente)		
Custo da terapia biológica	R\$ 10.770	-
Custos de manejo da doença	R\$ 21.984	R\$ 22.094

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Custos de eventos adversos	R\$ 1.336	R\$ 1.328
Custo total	R\$ 34.090	R\$ 23.422
Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)		
Custo por QALY ganho (<i>versus</i> tratamento convencional)	R\$ 362.776	-

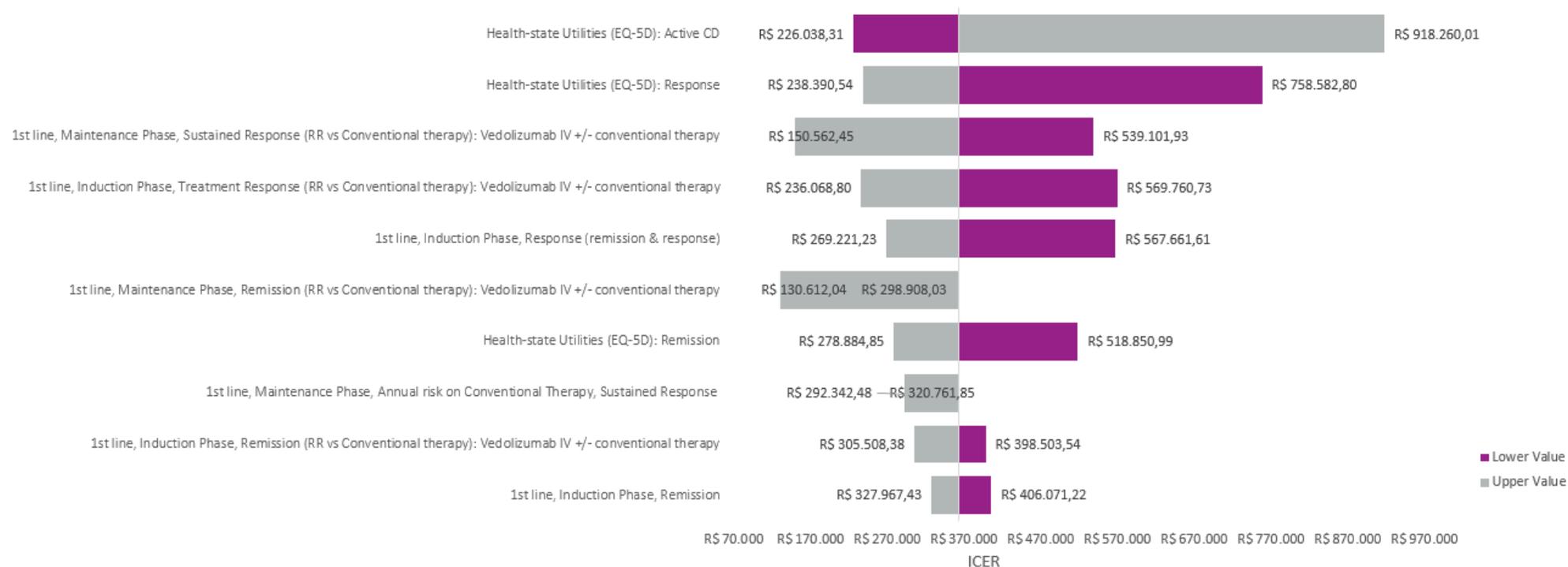
6.19 Análise de sensibilidade determinística e probabilística

Uma análise de sensibilidade determinística foi desenvolvida para avaliar o impacto de cada parâmetro no resultado do modelo no caso base. Os parâmetros foram variados de acordo com limites derivados de estatísticas descritivas, quando disponíveis (por exemplo, intervalos de confiança de 95%) e, quando não disponíveis, os parâmetros foram variados dentro de um intervalo de $\pm 20\%$ do valor de caso base. A **Figura 21** mostra os resultados da análise de sensibilidade determinística. O parâmetro de maior impacto nos resultados foi a utilidade do estado de doença de Crohn ativa.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 21. Diagrama tornado – Resultado da análise de sensibilidade determinística



CONFIDENCIAL

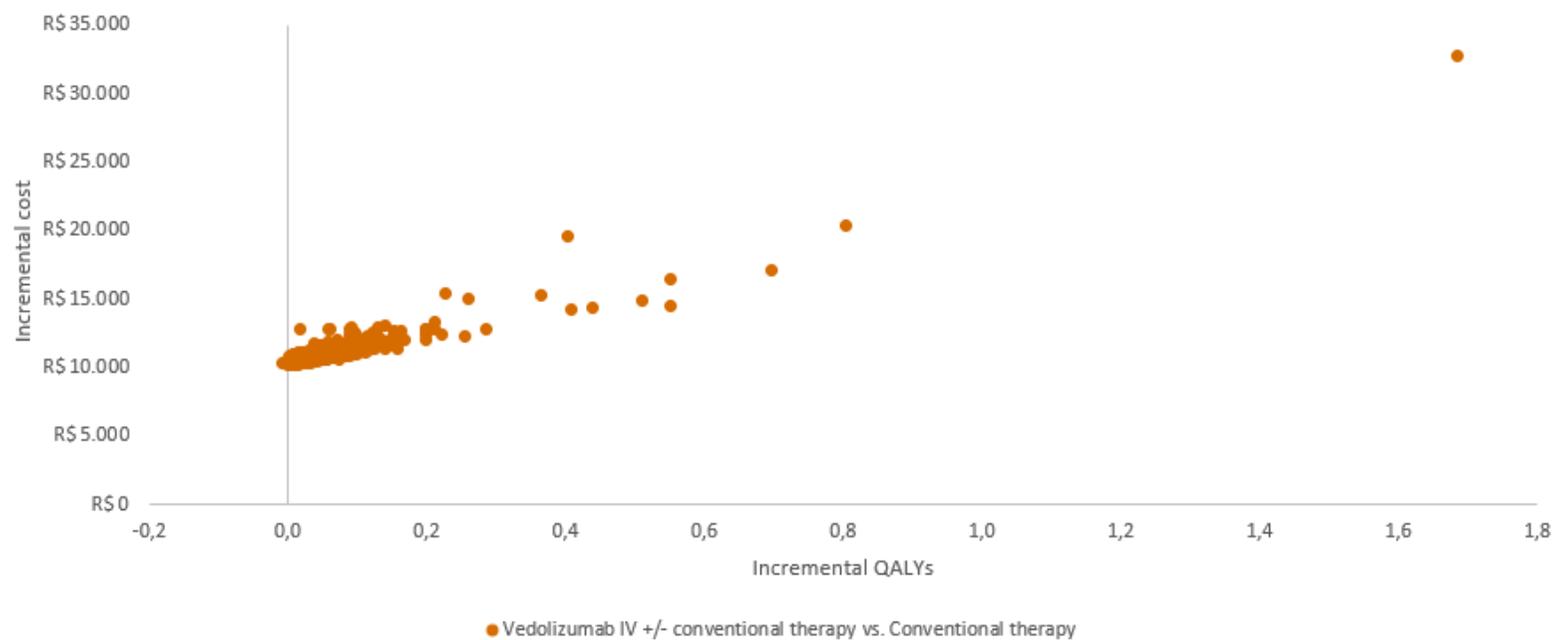
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem exposto consentimento da Takeda.

Na análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 1.000 simulações de vedolizumabe ± terapia convencional versus terapia convencional. Em cada simulação, os valores usados para cada parâmetro de entrada foram variados aleatoriamente pela sua distribuição associada. Os resultados dessas simulações são apresentados na **Figura 22**.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 22. Resultado da análise de sensibilidade probabilística – Plano de custo-efetividade



CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da Takeda.

7 ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

7.1 Resumo das características da análise de impacto orçamentário

A **Tabela 27** apresenta um resumo das características da análise de impacto orçamentário.

Tabela 27. Resumo das características da análise de impacto orçamentário

Parâmetro	Descrição
Tipo de análise econômica	Impacto orçamentário
Intervenção	Vedolizumabe ± terapia convencional
Comparador	Terapia convencional
População-alvo	Pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave com: <ul style="list-style-type: none"> • Falha primária ao tratamento com anti-TNF; ou • Falha ao tratamento convencional e contraindicação ao tratamento com anti-TNF.
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Desfechos	Sem desfechos aplicados
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicada
Tipos de custos avaliados	Custos médicos diretos (custos de aquisição e administração dos medicamentos)
Tipo de análise de sensibilidade	Determinística

TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*).

7.2 Objetivo

Estimar o impacto orçamentário da incorporação de vedolizumabe para tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram falha primária ao tratamento com anti-TNF ou que falharam ao tratamento com terapia convencional e são contraindicados ao tratamento com anti-TNF no SUS.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

7.3 Intervenção e comparador

A intervenção a ser avaliada nesta análise de impacto orçamentário é vedolizumabe em combinação ou não com terapia convencional (vedolizumabe ± terapia convencional). Mais detalhes sobre a tecnologia foram descritos na Seção 4. Já o comparador escolhido é o tratamento convencional (corticosteroides e/ou agentes imunomoduladores). O racional para escolha do comparador está descrito na Seção 4.1.

7.4 Perspectiva

A perspectiva adotada para esta análise de impacto orçamentário é a do SUS. Dados sobre características demográficas e custos foram estimados a partir de fontes nacionais. Já a estimativa populacional foi baseada em dados de demanda aferida no SUS e dados epidemiológicos internacionais. Os parâmetros adotados serão discutidos nas próximas seções.

7.5 Horizonte temporal e taxa de desconto

O tempo horizonte para esta análise de impacto orçamentário é de 5 anos e não são aplicadas taxas de desconto, conforme recomendações do Ministério da Saúde (81).

7.6 Parâmetros epidemiológicos

A população elegível ao tratamento com vedolizumabe foi estimada com base numa abordagem mista, por meio de demanda aferida no SUS e dados epidemiológicos. Primeiramente, adotou-se o número base de pacientes adultos com doença de Crohn em tratamento com terapia convencional no SUS, obtido da base de medicamentos do Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) do DataSUS, filtrando os CID-10s associados à DC (K50, K50.0, K50.1, K50.8, K50.9) (82). Foram identificados 25.084 pacientes distintos em uso de azatioprina, metotrexato e metilprednisolona em 2020. No entanto, como alguns pacientes com doença de Crohn fazem uso de corticosteroides orais e estes não podem ser identificados pela base do SIA/DataSUS, dado que fazem parte do componente básico da assistência farmacêutica (83), foi necessário incluir uma estimativa do número de pacientes em uso destas terapias. Segundo reportado por Zaltman et al., cerca de 11% dos pacientes com doença de Crohn utilizam prednisona (74). Considerando este valor, estimou-se um total de 28.184 pacientes em uso de terapia convencional.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

A partir disso, cerca de 39,0% dos pacientes com doença de Crohn apresentam doença moderada a grave, de acordo com estimativa de Zaltman et al. (74), calculado a partir da razão entre 46 pacientes com IHB \geq 8 ou CDAI \geq 220 por 118 pacientes com doença de Crohn ativa no estudo. Destes, aproximadamente 55,0% dos pacientes não atingem remissão após o uso de terapia convencional e precisam de medicamentos biológicos (84). Assim, estima-se que existam no Brasil cerca de 6.043 pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave que necessitam iniciar terapia com medicamentos biológicos. Dentre estes, é necessário estimar o número de pacientes com contraindicação ao uso de biológicos e aqueles que irão apresentar falha primária após início de tratamento com anti-TNF.

De acordo com Gerriets et al., o uso de anti-TNFs é contraindicado aos pacientes com insuficiência cardíaca classe II ou IV da *New York Heart Association* (NYHA) (85). Conforme adotado no relatório de recomendação de sacubitril/valsartana pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a prevalência de insuficiência cardíaca é de 1,2%. Portanto, estima-se que 73 pacientes são contraindicados ao uso de anti-TNFs, restando 5.970 pacientes que farão uso de desta classe de biológicos. Destes, aproximadamente 30,0% apresentarão falha primária com anti-TNFs, com base no estudo de Bem-Horin et al. (86), resultando em 1.791 pacientes. Sendo assim, estima-se que 1.864 pacientes estariam, em 2020, elegíveis ao tratamento com vedolizumabe segundo a presente proposta de incorporação (

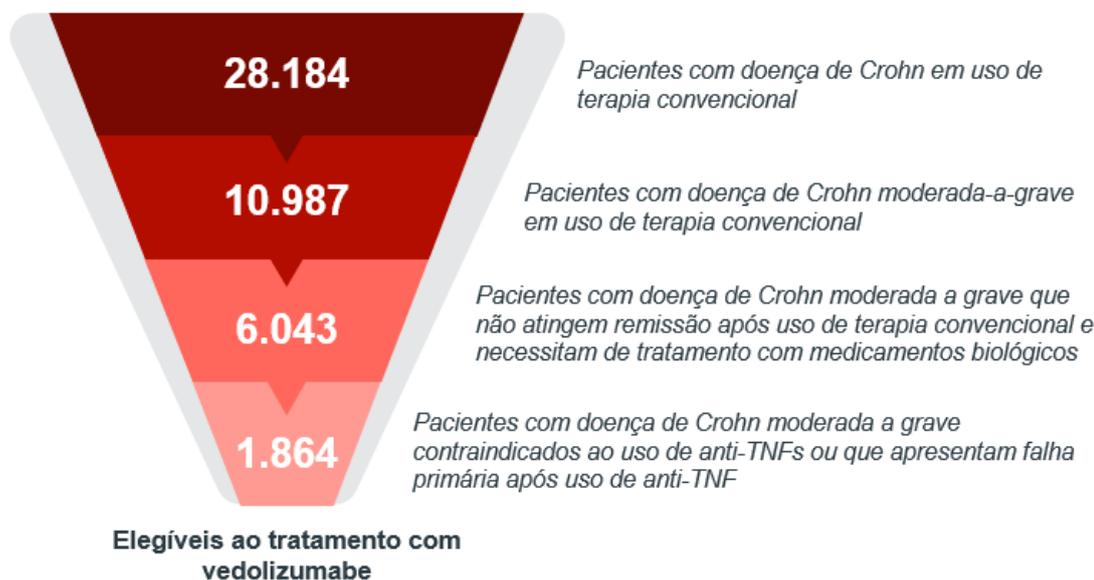
Figura 23).

A análise histórica dos dados do SIA mostrou uma queda no número de pacientes. Para não considerar o possível impacto da pandemia de COVID-19 no acesso aos medicamentos, optou-se por adotar a estimativa de crescimento médio anual populacional no Brasil para 2022, equivalente a 0,71%, para projetar o crescimento da população elegível nos próximos cinco anos.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 23. Funil de pacientes elegíveis ao tratamento com vedolizumabe



TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*). Fonte: elaboração interna.

7.7 Taxa de difusão (market-share)

Esta análise de impacto orçamentário considera dois cenários distintos. O cenário atual, em que vedolizumabe não está disponível, e o cenário projetado, em que está disponível. No cenário base, para ambas as subpopulações de pacientes elegíveis ao tratamento com vedolizumabe – (i) contraindicados aos anti-TNFs e (ii) com falha primária aos anti-TNFs – adota-se um crescimento gradual e progressivo da difusão de vedolizumabe no cenário projetado, partindo de 40% no primeiro ano e chegando até 80% no quinto ano. Também foram avaliados outros dois cenários: cenário pessimista (partindo de 30% no primeiro ano e chegando até 70% no quinto ano) e cenário otimista (partindo de 50% no primeiro ano e chegando até 90% no quinto ano).

A **Tabela 28** mostra a taxa de difusão no cenário atual e a

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 29, Tabela 30 e Tabela 31 exibem as taxas de difusão adotadas no cenário base, pessimista e otimista, respectivamente.

Tabela 28. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário atual

Cenário atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	100%	100%	100%	100%	100%
VDZ ± TC	0%	0%	0%	0%	0%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

VDZ, vedolizumabe; TC, terapia convencional.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 29. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário base)

Cenário projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	60%	50%	40%	30%	20%
VDZ ± TC	40%	50%	60%	70%	80%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

VDZ, vedolizumabe; TC, terapia convencional.

Tabela 30. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário pessimista)

Cenário projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	70%	60%	50%	40%	30%
VDZ ± TC	30%	40%	50%	60%	70%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Tabela 31. Taxa de difusão dos tratamentos no cenário projetado (cenário otimista)

Cenário projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	50%	40%	30%	20%	10%
VDZ ± TC	50%	60%	70%	80%	90%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

7.8 Parâmetros demográficos

Para cálculo dos custos de tratamento, adota-se uma estimativa da média de peso da população adulta brasileira, descrita na Seção 6.17.1.

7.9 Parâmetros de custos e uso de recursos

Esta análise de impacto orçamentário considera custos médicos diretos no tratamento de pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, como custos de aquisição e administração de medicamentos. A posologia dos medicamentos e os cálculos dos custos estão descritos em detalhes na Seção 6.17.1. Para definir o custo de tratamento de vedolizumabe, foi considerado um custo médio de tratamento, de forma a ponderar o custo de tratamento do regime padrão e do regime escalonado pela porcentagem de pacientes que realizam ajuste de dose (23%) (66), chegando a um custo médio anual de R\$30.190,75, considerando as fases de indução e manutenção, e de R\$26.966,84, considerando somente a fase de manutenção.

O cálculo do custo total anual do tratamento convencional e a porcentagem de utilização entre as classes de medicamentos no tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional foram os mesmos que foram utilizados no modelo de custo-efetividade

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

(descrito na seção 6.17.1). O custo total anual do tratamento vedolizumabe ± terapia convencional foi calculado do mesmo modo feito no modelo de custo-efetividade, chegando a um custo total anual médio de R\$30.528,14, considerando as fases de indução e manutenção (**Tabela 32**).

Tabela 32. Custo total anual médio do tratamento vedolizumabe ± terapia convencional

Classe de medicamentos	Custo anual de tratamento por classe	Custo total ponderado
Corticosteroides + vedolizumabe	R\$30.482,08	R\$10.611,88
Imunossuppressores + vedolizumabe	R\$30.750,85	R\$4.943,08
Corticosteroides e Imunossuppressores + vedolizumabe	R\$31.042,18	R\$5.320,73
Somente vedolizumabe	R\$30.190,75	R\$9.652,46
Custo total anual do tratamento vedolizumabe ± terapia convencional		R\$30.528,14

7.10 Parâmetros para análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística foi desenvolvida para avaliar o impacto de cada parâmetro no resultado do modelo. Os parâmetros foram variados dentro de um intervalo de ± 20% do valor de caso base.

7.11 Resultados

7.11.1 Caso base

Considerando a estimativa populacional e taxas de difusão, foi estimado o número de pacientes a serem tratados com cada terapia, considerando o ano 1 equivalente ao ano de 2022. A **Tabela 33** mostra a projeção de pacientes para os próximos 5 anos no cenário atual. A **Tabela 34**, **Tabela 35** e **Tabela 36** exibem as projeções de pacientes por 5 anos no cenário base, pessimista e otimista, respectivamente. No cenário base, 798 pacientes são estimados a serem tratados com vedolizumabe no primeiro ano e 1.645 pacientes após cinco anos.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 33. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário atual

Cenário atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	1.996	2.011	2.026	2.041	2.056
VDZ ± TC	0	0	0	0	0
Total	1.996	2.011	2.026	2.041	2.056

VDZ, vedolizumabe; TC, terapia convencional.

Tabela 34. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário base)

Cenário projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	1.198	1.006	810	612	411
VDZ ± TC	798	1.006	1.216	1.429	1.645
Total	1.996	2.011	2.026	2.041	2.056

Nota: VDZ, vedolizumabe; TC, terapia convencional.

Tabela 35. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário pessimista)

Cenário projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	1.398	1.206	1.013	816	617
VDZ ± TC	598	805	1.013	1.225	1.439
Total	1.996	2.011	2.026	2.041	2.056

Tabela 36. Número de pacientes em uso de cada tratamento no cenário projetado (cenário otimista)

Cenário projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
TC	998	805	608	408	205
VDZ ± TC	998	1.206	1.418	1.633	1.851
Total	1.996	2.011	2.026	2.041	2.056

Os resultados de impacto orçamentário para os cenários base, pessimista e otimista são apresentados na **Tabela 37**, **Tabela 38** e **Tabela 39**. Num horizonte de cinco anos, a incorporação de vedolizumabe estaria associada a um incremento de R\$ 182,9 milhões no orçamento do SUS, no cenário base. Já nos cenários alternativos, vedolizumabe resultou em um impacto orçamentário de R\$ 152,5 milhões no cenário pessimista e de R\$ 213,3 milhões no cenário otimista.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Tabela 37. Resultado de impacto orçamentário no cenário base

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Atual	R\$1.001.116	R\$1.008.640	R\$1.016.163	R\$1.023.686	R\$1.031.210	R\$5.080.815
Projetado	R\$24.962.327	R\$31.215.881	R\$37.528.485	R\$43.931.670	R\$50.424.935	R\$188.063.297
Incremental	R\$23.961.211	R\$30.207.241	R\$36.512.322	R\$42.907.983	R\$49.393.725	R\$182.982.482

Tabela 38. Resultado de impacto orçamentário no cenário pessimista

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Atual	R\$1.001.116	R\$1.008.640	R\$1.016.163	R\$1.023.686	R\$1.031.210	R\$5.080.815
Projetado	R\$18.957.011	R\$25.180.037	R\$31.433.089	R\$37.806.247	R\$44.239.459	R\$157.615.843
Incremental	R\$17.955.895	R\$24.171.397	R\$30.416.926	R\$36.782.561	R\$43.208.249	R\$152.535.028

Tabela 39. Resultado de impacto orçamentário no cenário otimista

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado
Atual	R\$1.001.116	R\$1.008.640	R\$1.016.163	R\$1.023.686	R\$1.031.210	R\$5.080.815
Projetado	R\$30.967.643	R\$37.220.696	R\$43.593.854	R\$50.057.092	R\$56.610.410	R\$218.449.695
Incremental	R\$29.966.527	R\$36.212.056	R\$42.577.691	R\$49.033.406	R\$55.579.200	R\$213.368.880

7.11.2 Análise de sensibilidade

Os resultados da análise de sensibilidade determinística no cenário base são exibidos no diagrama tornado na

CONFIDENCIAL

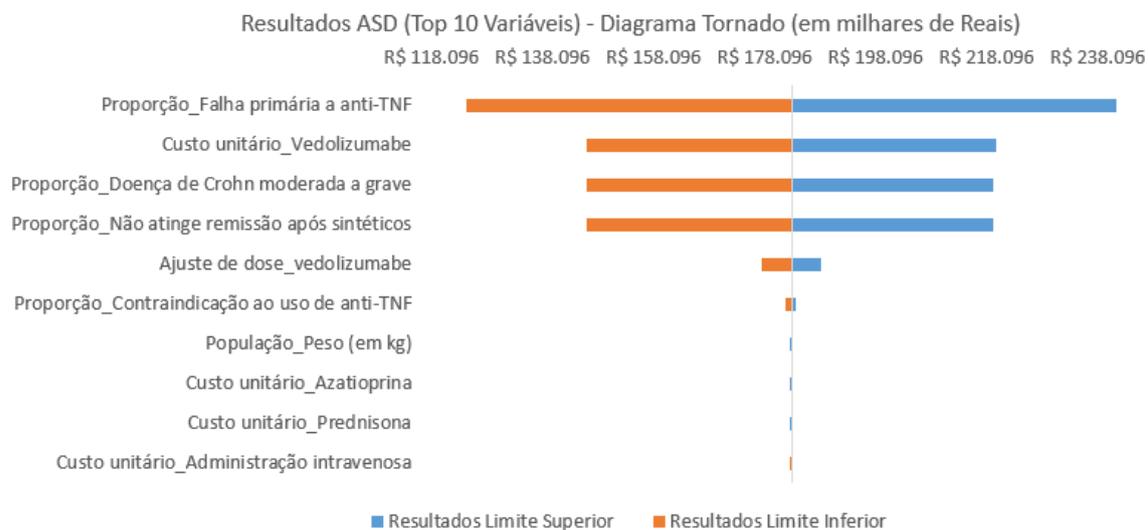
Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Figura 24. O parâmetro de maior impacto nos resultados foi a proporção de pacientes com falha primária aos anti-TNFs.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da Takeda.

Figura 24. Diagrama tornado - Resultados da análise de sensibilidade determinística da análise de impacto orçamentário



ASD, análise de sensibilidade determinística; TNF, fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

8 DISCUSSÃO SOBRE AS ANÁLISES ECONÔMICAS

Os resultados obtidos na análise de custo-efetividade no caso base demonstraram que o tratamento com vedolizumabe ± terapia convencional proporciona benefícios importantes: aumento dos anos de vida em resposta e em remissão (0,23 versus 0,13 e 0,34 versus 0,29, respectivamente) e de qualidade de vida (9,913 versus 9,884), em relação ao tratamento convencional. Esta análise possui algumas limitações relacionadas ao uso de recursos médicos. Por falta de dados de uso de recursos por estado de saúde para doença de Crohn ativa moderada a grave, foram utilizados neste modelo dados de uso de recursos do estudo de Wu et al. 2018 (78), que analisou o uso de recursos por estado de saúde de pacientes com colite ulcerativa. Apesar de não terem sido avaliados dados de uso de recursos específicos para doença de Crohn, considerou-se que estes dados são aplicáveis para uso neste modelo de custo-efetividade, uma vez que ambas são doenças inflamatórias intestinais.

Já em relação ao modelo de impacto orçamentário, estima-se que a incorporação de vedolizumabe estaria associada a um impacto orçamentário incremental de R\$ 182,9 milhões em 5 anos no cenário base. Esta análise apresenta como principal limitação a estimativa no número de pacientes elegíveis, uma vez que não há dados de demanda aferida sobre o uso da prednisona isolada para doença de Crohn ativa moderada a grave no SUS. Os dados de uso de prednisona por pacientes com doença de Crohn foram extraídos de um estudo de mundo real brasileiro feito por Zaltman et al., que estimou que cerca de 11% dos pacientes com doença de Crohn utilizam prednisona (74).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

9 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS

9.1 CADTH:

O CADTH Canadian Drug Expert Committee (CDEC) recomenda que vedolizumabe seja reembolsado pelo tratamento de adultos com doença de Crohn (DC) ativa, moderada a grave, se os seguintes critérios e condições forem atendidos (87):

Critério: O tratamento com vedolizumabe deve ser interrompido se não for alcançada uma resposta clínica antes da administração de uma quarta dose de vedolizumabe. Uma resposta clínica é definida como uma melhora na pontuação do CDAI de pelo menos 70 pontos (87).

Condições (87):

- O custo do tratamento com vedolizumabe não deve exceder o custo do plano de medicamentos da opção de tratamento biológico alternativo menos oneroso.
- Os pacientes tratados com vedolizumabe devem estar sob os cuidados de um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Crohn.

A recomendação segue a indicação de bula: pacientes com doença moderada a grave com falha a terapia convencional ou a anti-TNF, ou seja, os anti-TNFs foram comparadores nessa avaliação (87).

9.2 NICE:

Vedolizumabe é recomendado como uma opção para o tratamento da doença de Crohn ativa moderada a grave apenas se (88):

- Houve falha a um anti-TNF (ou seja, a doença respondeu inadequadamente ou perdeu a resposta ao tratamento) ou
- Um anti-TNF não pode ser tolerado ou é contraindicado.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

9.3 PBAC:

Vedolizumabe é recomendado para pacientes adultos com doença de Crohn moderada a grave com falha a terapia convencional (imunossupressores) ou a anti-TNF (89).

9.4 SMC:

Vedolizumabe é aceito para o tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada com, perda de resposta a, ou foram intolerantes a um anti-TNF (90).

Em dois estudos clínicos, mais pacientes tratados com vedolizumabe alcançaram remissão clínica na semana 6 em comparação com o placebo, mas a diferença foi estatisticamente significativa apenas em um estudo. Um estudo incluiu uma fase de manutenção e significativamente mais pacientes tratados com vedolizumabe estavam em remissão clínica na semana 52 em comparação com o placebo (GEMINI 2) (90).

Os pacientes que continuam o tratamento devem ser reavaliados pelo menos a cada 12 meses para determinar se o tratamento em curso ainda é clinicamente apropriado. Para pessoas em remissão completa em 12 meses, deve-se considerar interromper o vedolizumabe e retomar o tratamento se houver uma recaída (90).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença de Crohn é debilitante e tem sérios impactos sobre a qualidade de vida e funcionalidade das pessoas afetadas e de seus familiares/cuidadores. O Sistema Único de Saúde fornece tratamento cirúrgico e medicamentoso aos pacientes. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica oferece corticosteroides (p.ex. prednisona) e antibióticos (p.ex. metronizadol e ciprofloxacino). O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica oferece tratamentos convencionais (sulfassalazina, mesalazina, azatioprina e metotrexato), e os anti-TNFs infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol. Esses últimos são fornecidos a pacientes com doença moderada a grave após falha ao tratamento convencional.

Entretanto, identificam-se dois grupos de pacientes com necessidades não atendidas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) atual. São os pacientes com falha ao tratamento convencional, mas com contraindicação aos anti-TNFs, e aqueles que utilizaram duas ou três doses de anti-TNF e não alcançaram resposta. Nesse sentido, nesse dossiê foram apresentadas as evidências científicas que endereçam ambas as populações, virgens de anti-TNF e falhados a anti-TNF.

Diferentemente dos anti-TNFs, o vedolizumabe é um anticorpo monoclonal imunossupressor seletivo para o intestino. Ele liga-se especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, uma proteína que é expressa preferencialmente em linfócitos T auxiliares no intestino, envolvida no processo de infiltração de células T na lâmina própria da parede intestinal. O medicamento é intravenoso e administrado nas semanas 0, 2 e 6, e depois a cada oito semanas. Pacientes sem resposta inicial podem se beneficiar de uma dose extra na semana 10, e pacientes com redução da resposta podem ter o tratamento intensificado, com administração a cada quatro semanas (47,48).

Na revisão sistemática realizada foram incluídos dois ensaios clínicos randomizados e duplo-cegos, GEMINI2 e GEMINI 3, e uma revisão sistemática com metanálise desses dois estudos. Foi verificado que, na fase de indução, os pacientes alcançam remissão e resposta provavelmente na semana 6 ou pouco após (54,55), e que importante parcela desses pacientes mantem uma boa resposta ao tratamento na semana 52 (54). Ambos os estudos apresentam baixo risco de vieses segundo a ferramenta da Cochrane e a certeza na evidência apresentada é considerada alta. Esses

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

estudos e outras análises embasaram as recomendações positivas de vedolizumabe pelo CADTH, NICE, SMC e PBAC (87–90).

Em relação ao modelo de custo-efetividade, o tratamento com vedolizumabe proporcionou anos de vida e maior qualidade de vida em relação ao tratamento convencional no caso base. Estes benefícios são muito importantes para os pacientes com doença de Crohn ativa moderada a grave, visto que os pacientes que tiveram resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao uso de anti-TNFs possuem somente o tratamento convencional como opção terapêutica (11).

Com relação impacto orçamentário, estimou-se que 1.864 pacientes estariam elegíveis ao tratamento com vedolizumabe em 2020 seguindo a proposta de incorporação. Dessa forma, 798 pacientes seriam tratados com vedolizumabe ± terapia convencional no primeiro ano (equivalente ao ano de 2022) e 1.645 pacientes após 5 anos (cenário base). A incorporação de vedolizumabe estaria associada a um impacto orçamentário incremental de R\$ 182,9 milhões num horizonte de 5 anos (cenário base).

Como demonstrado durante o documento, uma parcela da população não atendida pelo PCDT atual seria beneficiada com a disponibilização de vedolizumabe, um medicamento biológico com mecanismo de ação diferente das três opções de tratamento disponíveis (adalimumabe, certolizumabe pegol e infliximabe), eficaz e seguro no tratamento de adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. Brasília, Portaria Conjunta no 14, de 08 de dezembro de 2017.
2. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Apr;41(7):613–23.
3. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clin Proc.* 2017 Jul;92(7):1088–103.
4. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nat Rev Dis Prim.* 2020/04/04. 2020;6(1):22.
5. Yeshi K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A, Wangchuk P. Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products. *J Clin Med.* 2020;9(5):1273.
6. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biol Direct.* 2020;15(1):23.
7. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon.* 2017/08/23. 2018;64(2):20–57.
8. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut.* 2006 Jun;55(6):749–53.
9. Peyrin-Biroulet L, Panés J, Sandborn WJ, Vermeire S, Danese S, Feagan BG, et al. Defining Disease Severity in Inflammatory Bowel Diseases: Current and Future Directions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015/06/15. 2016;14(3):348-354.e17.
10. Gade AK, Douthit NT, Townsley E. Medical Management of Crohn's Disease. *Cureus.* 2020;12(5):e8351–e8351.
11. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn. 2017.
12. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England).* 2017 Dec;390(10114):2769–78.
13. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012 Jan;142(1):46-54.e42; quiz e30.
14. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol.* 2009 Feb;104(2):465–83; quiz 464, 484.
15. Victoria, CR, et al. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arquivos de Gastroenterologia.* 2009, v. 46, pp. 20-25.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

16. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Aug;50(8):942–51.
17. SOUZA et al. Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2002, v. 39.
18. Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: results from observational studies. *World J Gastroenterol*. 2012 Apr;18(15):1723–31.
19. Vetter M, Neurath MF. Treatment Perspectives in Crohn's Disease. *Digestion*. 2018/06/06. 2018;98(3):135–42.
20. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion*. 2019/01/13. 2020;101 Suppl:43–57.
21. Kammermeier J, Morris MA, Garrick V, Furman M, Rodrigues A, Russell RK. Management of Crohn's disease. *Arch Dis Child*. 2015/11/11. 2016;101(5):475–80.
22. Shi HY, Ng SC. The state of the art on treatment of Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 07/06. 2018;53(9):989–98.
23. Adegbola SO, Sahnun K, Warusavitarne J, Hart A, Tozer P. Anti-TNF Therapy in Crohn's Disease. *Int J Mol Sci*. 2018;19(8):2244.
24. Abreu MT. Anti-TNF failures in Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2011;7(1):37–9.
25. Ding NS, Hart A, De Cruz P. Systematic review: predicting and optimising response to anti-TNF therapy in Crohn's disease - algorithm for practical management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015/10/31. 2016;43(1):30–51.
26. Kennedy NA, Heap GA, Green HD, Hamilton B, Bewshea C, Walker GJ, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 May;4(5):341–53.
27. Pagnini C, Pizarro TT, Cominelli F. Novel Pharmacological Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: Beyond Anti-Tumor Necrosis Factor. *Front Pharmacol*. 2019/07/19. 2019;10:671.
28. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021 Apr;160(5):1570–83.
29. Khanna R, Zou G, D'Haens G, Feagan BG, Sandborn WJ, Vandervoort MK, et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Jan;41(1):77–86.
30. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan;14(1):4–22.
31. Lichtenstein GR, Loftus E V, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J*

- Gastroenterol. 2018 Apr;113(4):481–517.
32. Zaltman C, Amarante HMBS, Brenner MM, Costa MHM, Flores C, Leal RF, et al. Diretrizes de Doença de Crohn. *Int J Inflamm Bowel Dis.* 2018;4(1):10–41.
 33. Jussila A, Virta LJ, Pukkala E, Färkkilä MA. Mortality and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide register study in Finland. *J Crohns Colitis.* 2014/03/19. 2014;8(9):1088–96.
 34. Chu TPC, Moran GW, Card TR. The Pattern of Underlying Cause of Death in Patients with Inflammatory Bowel Disease in England: A Record Linkage Study. *J Crohns Colitis.* 2017/04/30. 2017;11(5):578–85.
 35. Lin WC, Weng MT, Tung CC, Chang YT, Leong YL, Wang YT, et al. Trends and risk factors of mortality analysis in patients with inflammatory bowel disease: a Taiwanese nationwide population-based study. *J Transl Med.* 2019;17(1):414.
 36. Yasukawa S, Matsui T, Yano Y, Sato Y, Takada Y, Kishi M, et al. Crohn's disease-specific mortality: a 30-year cohort study at a tertiary referral center in Japan. *J Gastroenterol.* 2018/06/28. 2019;54(1):42–52.
 37. Rice JB, White AG, Scarpati LM, Wan G, Nelson WW. Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review. *Clin Ther.* 2017;39(11):2216–29.
 38. Waljee AK, Wiitala WL, Govani S, Stidham R, Saini S, Hou J, et al. Corticosteroid Use and Complications in a US Inflammatory Bowel Disease Cohort. *PLoS One.* 2016 Jun;11(6):e0158017–e0158017.
 39. Ghosh S, Bressler B, Petkau J, Thakkar RB, Wang S, Skup M, et al. Healthcare Providers Underestimate Patients' Glucocorticoid Use in Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2019;64(5):1142–9.
 40. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol.* 2018;11:423–9.
 41. Nóbrega VG, Silva INN, Brito BS, Silva J, Silva M, Santana GO. THE ONSET OF CLINICAL MANIFESTATIONS IN INFLAMMATORY BOWEL DISEASE PATIENTS. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(3):290–5.
 42. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes MDP. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2018/06/20. 2018;18(1):87.
 43. Parra RS, Chebli JMF, Amarante H, Flores C, Parente JML, Ramos O, et al. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. *World J Gastroenterol.* 2019/10/23. 2019;25(38):5862–82.
 44. Manceur AM, Ding Z, Muser E, Obando C, Voelker J, Pilon D, et al. Burden of Crohn's disease in the United States: long-term healthcare and work-loss related costs. *J Med Econ.* 2020/07/02. 2020;23(10):1092–101.
 45. Kawalec P. Indirect costs of inflammatory bowel diseases: Crohn's disease and ulcerative colitis. A systematic review. *Arch Med Sci.* 2016/05/18. 2016;12(2):295–302.
 46. de Sá Brito Fróes R, da Luz Moreira A, Carneiro AJ V, Moreira JPL, Luiz RR, de Barros Moreira AMH, et al. Prevalence, Indirect Costs, and Risk Factors for Work Disability in Patients with Crohn's Disease at a Tertiary Care Center in Rio de

- Janeiro. Dig Dis Sci. 2020;
47. ANVISA. ENTYVIO (bula). Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351596045201401/?substancia=25770>>.
 48. Food & Drug Administration (FDA). ENTYVIO. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125476s025s030lbl.pdf>.
 49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 1ª edição eletrônica com atualizações da 4ª edição impressa. Brasília : Ministério da Saúde, 2021. 2021. 124 p.
 50. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
 51. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep;j4008.
 52. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
 53. Moćko P, Kawalec P, Smela-Lipińska B, Pilc A. Effectiveness and safety of vedolizumab for treatment of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci*. 2016/10/04. 2016;12(5):1088–96.
 54. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-721.
 55. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014/05/27. 2014;147(3):618-627.e3.
 56. Vermeire S, Loftus E V, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):412-424.
 57. Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2016/12/09. 2017;23(1):97–106.
 58. Feagan BG, Lasch K, Lissos T, Cao C, Wojtowicz AM, Khalid JM, et al. Rapid Response to Vedolizumab Therapy in Biologic-Naïve Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016/12/06. 2019;17(1):130-138.e7.
 59. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:1–8.
 60. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OØ, Hanauer SB, McColm J, et al. Maintenance Therapy with Certolizumab Pegol for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2007 Jul;357(3):239–50.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

61. Conitec. Relatório de Recomendação nº239: Certolizumabe pegol para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave. 2017.
62. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2nd ed. Brasília - DF; 2014.
63. Bodger K, Kikuchi T, Hughes D. Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;
64. Select Statistical Services. Odds ratio – Confidence Interval [Internet]. Available from: <https://select-statistics.co.uk/calculators/confidence-interval-calculator-odds-ratio/>
65. MedCalc. Relative risk calculator [Internet]. Available from: https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php
66. Ehrenberg R, Griffith J, Theigs C, McDonald B. Dose Escalation Assessment Among Targeted Immunomodulators in the Management of Inflammatory Bowel Disease. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;
67. Tappenden P, Ren S, Archer R, Harvey R. A Model-Based Economic Evaluation of Biologic and Non-Biologic Options for the Treatment of Adults with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis after the Failure of Conventional Therapy. 2016; Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40273-016-0409-9>
68. Doyle N. Cancer survivorship: evolutionary concept analysis. *J Adv Nurs*. 2008;
69. Beusterien KM, Szabo SM, Kotapati S, Mukherjee J, Hoos A, Hersey P, et al. Societal preference values for advanced melanoma health states in the United Kingdom and Australia. *Br J Cancer*. 2009 Aug;101(3):387–9.
70. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S. Health state utilities for non small cell lung cancer. 2008; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2579282/>
71. Brown R, Hutton J, Burrell A. Cost effectiveness of treatment options in advanced breast cancer in the UK. 2001;
72. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. BRASIL: TÁBUA DE MORTALIDADE IBGE 2019 - EXTRAPOLADA PARA AS IDADES ACIMA DE 80 ANOS - HOMENS E MULHERES. 2019.
73. BRASIL. Ministério da Economia. Painel de Preços.
74. Zaltman C, Parra RS, Sasaki L, Santana GO. Real-world disease activity and sociodemographic, clinical and treatment characteristics of moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Brazil. 2021; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7807300/pdf/WJG-27-208.pdf>
75. Ministério de Saúde (Brasil). DATASUS [Internet]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=>
76. Ministério da Saúde. SIGTAP [Internet]. 2021. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
77. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e estatística. Dados amostrais e estimativas populacionais das medianas de altura e peso, por situação do domicílio e sexo, segundo a idade e os grupos de idade. Brasil - período 2008-2009.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

78. Wu B, Wang Z, Zhang Q. Cost-Effectiveness of Different Strategies for the Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. 2018;
79. CONITEC. Relatório de recomendação nº 480 - Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. 2019;
80. Bacellar M, Baravieira A, Almeida M, Kiss D. COLECTOMIA TOTAL - INDICAÇÕES E COMPLICAÇÕES. 2001; Available from: https://www.sbc.org.br/revista/nbr212/P84_87.htm
81. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1st ed. Brasília - DF; 2014. 76 p.
82. DataSUS. Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA).
83. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) - 2020.
84. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. Gut. 2002 Apr;50(4):485 LP – 489.
85. Gerriets V, Bansal P, Goyal A, Khaddour K. Tumor Necrosis Factor Inhibitors. In Treasure Island (FL); 2021.
86. Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev. 2014 Jan;13(1):24–30.
87. CADTH Canadian Drug Expert Committee. CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION: VEDOLIZUMAB. 2016.
88. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance [TA352]: Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy.
89. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. PBAC Public Summary Document: Vedolizumab; 300 mg injection: powder for, 1 vial; Entyvio®.
90. Scottish Medicines Consortium (SMC). SMC Advise: vedolizumab (Entyvio). 2015.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Apêndices

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Apêndice I – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
Adar, T. and Faleck, D.	2019	Comparative safety and effectiveness of tumor necrosis factor α antagonists and vedolizumab in elderly IBD patients: a multicentre study	Curr Gastroenterol Rep	49	7	873-879		X				
Allegretti, J. R., Barnes, E. L., Stevens, B., Storm, M., Ananthakrishnan, A., Yajnik, V. and Korzenik, J.	2017	Predictors of Clinical Response and Remission at 1 Year Among a Multicenter Cohort of Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab	Dig Dis Sci	62	6	1590-1596			X			
Alric H	2020	The effectiveness of either ustekinumab or vedolizumab in 239 patients with Crohn's disease refractory to anti-tumour necrosis factor	Cancer Immunol Immunother	51	10	948-957					X	
Alric, H., Amiot, A., Kirchgessner, J., Tréton, X., Allez, M., Bouhnik, Y., Beaugerie, L., Carbonnel, F. and Meyer, A.	2021	Vedolizumab Clinical Decision Support Tool Predicts Efficacy of Vedolizumab But Not Ustekinumab in Refractory Crohn's Disease	Inflamm Bowel Dis					X				
Amiot, A., Gagniere, C., Serrero, M., Grimaud, J. C., Peyrin-Biroulet, L., Zallot, C., Bigard, M. A., Filippi, J., Hebuterne, X., Pariente, B. and et al.	2017	One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study	Alimentary pharmacology & therapeutics	46	3	310-321			X			
Amiot, A., Grimaud, J. C., Peyrin-Biroulet, L., Filippi, J., Pariente, B., Roblin, X., Buisson, A., Stefanescu, C., Trang-Poisson, C., Altwegg, R., Marteau, P., Vaysse, T., Bourrier, A., Nancey, S., Laharie, D., Allez, M., Savoye, G., Moreau, J., Gagniere, C., Vuitton, L., Viennot, S., Aubourg, A., Pelletier, A. L., Bouguen, G., Abitbol, V. and Bouhnik, Y.	2016	Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease	Clin Gastroenterol Hepatol	14	11	1593-1601.e2			X			
Amiot, A., Serrero, M. and Peyrin-Biroulet, L.	2019	Three-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multi-centre cohort study		50	1	40-53			X			
Bar-Gil Shitrit, A., Ben Ya'acov, A., Livovsky, D. M., Cuker, T., Farkash, R., Hoyda, A., Granot, T., Avni-Biron, I., Lahat, A., Goldin, E. and Grisaru-Granovsky, S.	2019	Exposure to Vedolizumab in IBD Pregnant Women Appears of Low Risk for Mother and Neonate: A First Prospective Comparison Study	Aliment Pharmacol Ther	114	7	1172-1175		X				
Biemans, V. B. C., van der Woude, C. J., Dijkstra, G., van der Meulen-de Jong, A. E., Löwenberg, M., de Boer, N. K., Oldenburg, B., Srivastava, N., Jansen, J. M., Bodelier, A. G. L., West, R. L., de Vries, A. C., Haans, J. J. L., de Jong, D., Hoentjen, F. and Pierik, M. J.	2020	Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment	Aliment Pharmacol Ther	52	1	123-134		X				
Biemans, V. B. C., van der Woude, C. J., Dijkstra, G., van der Meulen-de Jong, A. E.,	2020	Vedolizumab for Inflammatory Bowel Disease: Two-Year Results of the Initiative on Crohn and Colitis (ICC)	Aliment Pharmacol Ther	107	5	1189-1199			X			

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
Oldenburg, B., de Boer, N. K., Löwenberg, M., Srivastava, N., Bodelier, A. G. L., West, R. L., Jansen, J. M., de Vries, A. C., Haans, J. J. L., de Jong, D. J., Pierik, M. J. and Hoentjen, F.		Registry, A Nationwide Prospective Observational Cohort Study: ICC Registry – Vedolizumab										
Bohm M, Xu R, Zhang Y, Varma S, Fischer M, Kochhar G, et al	2020	Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumour necrosis factor antagonist therapy for Crohn's disease		52	4	669-81					X	
Bouchard, D. and Laharie, D.	2017	Effectiveness and safety of vedolizumab induction therapy for patients with inflammatory bowel disease: Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, et al (2016) Clin Gastroenterol Hepatol 14:1593-601	Colon and Rectum	11	1	46-48	X					
Brandes, A., Groth, A., Gottschalk, F., Wilke, T., Ratsch, B. A., Orzechowski, H. D., Fuchs, A., Deiters, B. and Bokemeyer, B.	2019	Real-world biologic treatment and associated cost in patients with inflammatory bowel disease	Z Gastroenterol	57	7	843-851		X				
Breider, M., Eftekhari, P., Louis, F., Rotoiu, C., Rath, T., Neurath, M. F. and Atreya, R.	2020	Functional molecular network analysis enables prediction of response to vedolizumab therapy in anti-TNF refractory IBD patients	Crohn's and Colitis 360	2	2				X			
Bressler, B., Yarur, A., Silverberg, M. S., Bassel, M., Bellaguarda, E., Fourment, C., Gatopoulou, A., Karatzas, P., Kopylov, U., Michalopoulos, G., Michopoulos, S., Navaneethan, U., Rubin, D. T., Siffledeen, J., Singh, A., Soufleris, K., Stein, D., Demuth, D. and Mantzaris, G. J.	2021	Vedolizumab and Anti-TNFα Real-World Outcomes in Biologic-Naïve Inflammatory Bowel Disease Patients: Results from the EVOLVE Study	J Crohns Colitis					X				
Bronský, J. and Hradský, O.	2019	First experience of vedolizumab in paediatric IBD patients	Gastroenterologie a Hepatologie	73	3	233-238		X				
Buer, L. C. T., Moum, B. A., Cvancarova, M., Warren, D. J., Bolstad, N., Medhus, A. W. and Høivik, M. L.	2019	Real world data on effectiveness, safety and therapeutic drug monitoring of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. A single center cohort	Scand J Gastroenterol	54	1	41-48			X			
Card, T. and Ungaro, R.	2020	Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data		51	1	149-157			X			
Card, T., Xu, J., Liang, H. and Bhayat, F.	2018	What Is the Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients With Ulcerative Colitis or Crohn's Disease Treated With Vedolizumab?	Inflamm Bowel Dis	24	5	953-959			X			
Chan, W., Lynch, N., Bampton, P., Chang, J., Chung, A., Florin, T., Hetzel, D. J., Jakobovits, S., Moore, G., Pavli, P., Radford-Smith, G., Thin, L., Baraty, B., Haifer, C., Yau, Y. and Leong, R. W. L.	2018	Entyvio lengthen dose-interval study: lengthening vedolizumab dose interval and the risk of clinical relapse in inflammatory bowel disease	Eur J Gastroenterol Hepatol	30	7	735-740			X			
Chandar, A. K., Singh, S., Murad, M. H., Peyrin-Biroulet, L. and Loftus, E. V., Jr.	2015	Efficacy and Safety of Natalizumab and Vedolizumab for the Management of Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis	Inflamm Bowel Dis	21	7	1695-708					X	

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da Takeda.

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
Chaparro, M., Garre, A., Ricart, E. and Iborra, M.	2018	Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the ENEIDA registry		48	8	839-851			X			
Chapuis-Biron, C., Bourrier, A., Nachury, M., Nancey, S., Bouhnik, Y., Serrero, M., Armengol-Debeir, L. and Buisson, A.	2020	Vedolizumab for perianal Crohn's disease: a multicentre cohort study in 151 patients		51	7	719-727			X			
Cholapranee, A., Hazlewood, G. S., Kaplan, G. G., Peyrin-Biroulet, L. and Ananthakrishnan, A. N.	2017	Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials		45	10	1291-1302					X	
Christensen, B., Colman, R. J., Micic, D., Gibson, P. R., Goepfing, S. R., Yarur, A., Weber, C. R., Cohen, R. D. and Rubin, D. T.	2018	Vedolizumab as Induction and Maintenance for Inflammatory Bowel Disease: 12-month Effectiveness and Safety	Inflamm Bowel Dis	24	4	849-860			X			
Christensen, B., Gibson, P. R., Micic, D., Colman, R. J., Goepfing, S. R., Kassim, O., Yarur, A., Weber, C. R., Cohen, R. D. and Rubin, D. T.	2019	Safety and Efficacy of Combination Treatment With Calcineurin Inhibitors and Vedolizumab in Patients With Refractory Inflammatory Bowel Disease	Clin Gastroenterol Hepatol	17	3	486-493			X			
Christensen, B., Micic, D., Gibson, P. R., Yarur, A., Bellaguarda, E., Corsello, P., Gaetano, J. N., Kinnucan, J., Rao, V. L., Reddy, S., Singh, S., Pekow, J. and Rubin, D. T.	2018	Vedolizumab in patients with concurrent primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease does not improve liver biochemistry but is safe and effective for the bowel disease	Aliment Pharmacol Ther	47	6	753-762		X				
Cohen, N. A. and Plevris, N.	2020	Vedolizumab is effective and safe in elderly inflammatory bowel disease patients: a binational, multicenter, retrospective cohort study		8	9	1076-1085			X			
Cohen, R. D., Bhayat, F., Blake, A. and Travis, S.	2020	The Safety Profile of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: 4 Years of Global Post-marketing Data	J Crohns Colitis	14	2	192-204			X			
Costa, F., Privitera, G., Tolusso, B., Di Mario, C., Albano, E., Tapete, G., Gremese, E., Papa, A., Gasbarrini, A., Rapaccini, G. L., Armuzzi, A., Little, D. H. W., Tabatabavakili, S., Shaffer, S. R., Nguyen, G. C., Weizman, A. V. and Targownik, L. E.	2020	Effectiveness of Dose De-escalation of Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review	United European Gastroenterol J	115	11	1768-1774		X				
Cross, R. K., Chiorean, M., Vekeman, F., Xiao, Y., Wu, E., Chao, J. and Wang, A. W.	2019	Assessment of the real-world safety profile of vedolizumab using the United States Food and Drug Administration adverse event reporting system		14	12	572		X				
Crowell, K. T., Tinsley, A., Williams, E. D., Coates, M. D., Bobb, A., Koltun, W. A. and Messaris, E.	2018	Vedolizumab as a rescue therapy for patients with medically refractory Crohn's disease	Colorectal Dis	20	10	905-912			X			
Cummings, F., Gaya, D. R., Levison, S., Subramanian, S., Owen, G., Rathmell, A., Glen, F., Demuth, D., Meadowcroft, S. and Irving, P. M.	2019	A retrospective observational study of early experiences of vedolizumab treatment for inflammatory bowel disease in the UK: The REVIVE study	United European Gastroenterol J	98	9	e1468			X			
Danese S, Sandborn WJ, Colombel JF, Vermeire S, Glover SC, Rimola J, et al	2019	Endoscopic, Radiologic, and Histologic Healing With Vedolizumab in Patients With Active Crohn's Disease	Gastroenterology	157	4	1007-1018			X			

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da Takeda.

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
Danese, S., Subramaniam, K., Van Zyl, J., Adsul, S., Lindner, D., Roth, J. and Vermeire, S.	2021	Vedolizumab treatment persistence and safety in a 2-year data analysis of an extended access programme		53	2	265-272		X				
De Vos, M., Dhooghe, B., Vermeire, S., Louis, E., Mana, F., Elewaut, A., Bossuyt, P., Baert, F., Reenaers, C., Van Gossum, M., Macken, E., Ferrante, M., Hindryckx, P., Dewit, O., Holvoet, T., Franchimont, D., on behalf of Belgian Inflammatory Bowel Disease, Research and Development	2018	Efficacy of vedolizumab for induction of clinical response and remission in patients with moderate to severe inflammatory bowel disease who failed at least two TNF antagonists	United European Gastroenterology Journal	6	3	439-445			X			
Del Pino Bellido, P. and Belvis Jiménez, M.	2020	Vedolizumab response in inflammatory bowel disease. Two years of follow-up		112	7	555-558			X			
Dragoni, G., Bagnoli, S., Le Grazie, M., Campani, C., Rogai, F., Manetti, N., Bensi, C., Macri, G., Galli, A. and Milla, M.	2019	Long-term efficacy and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases: A real-life experience from a tertiary referral center	J Dig Dis	20	5	235-242			X			
Dreesen, E., Verstockt, B., Bian, S., de Bruyn, M., Compermolle, G., Tops, S., Noman, M., Van Assche, G., Ferrante, M., Gils, A. and Vermeire, S.	2018	Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases	Clin Gastroenterol Hepatol	16	12	1937-1946.e8			X			
Dubinsky, M. C., Cross, R. K., Sandborn, W. J., Long, M., Song, X., Shi, N., Ding, Y., Eichner, S., Pappalardo, B., Ganguli, A. and Wang, A.	2018	Extraintestinal Manifestations in Vedolizumab and Anti-TNF-Treated Patients With Inflammatory Bowel Disease	Inflamm Bowel Dis	24	9	1876-1882		X				
Dulai, P. S., Singh, S., Jiang, X., Peerani, F., Narula, N., Chaudrey, K., Whitehead, D., Hudesman, D., Lukin, D., Swaminath, A., Schmidt, E., Wang, S., Boland, B. S., Chang, J. T., Kane, S., Siegel, C. A., Loftus, E. V., Sandborn, W. J., Sands, B. E. and Colombel, J. F.	2016	The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results From the US VICTORY Consortium	Am J Gastroenterol	111	8	1147-1155			X			
Engel, T., Ungar, B., Yung, D. E., Ben-Horin, S., Eliakim, R. and Kopylov, U.	2018	Vedolizumab in IBD-Lessons From Real-world Experience; A Systematic Review and Pooled Analysis	J Crohns Colitis	12	2	245-257		X				
Eriksson, C., Marsal, J., Bergemalm, D., Vígren, L., Björk, J., Eberhardson, M., Karling, P., Söderman, C., Myrelid, P., Cao, Y., Sjöberg, D., Thörn, M., Karlén, P., Hertervig, E., Strid, H., Ludvigsson, J. F., Almer, S. and Halfvarson, J.	2017	Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease (SWIBREG)	Scand J Gastroenterol	52	06/jul	722-729			X			
Erim, D. O., Mahendraratnam, N., Okafor, P. N. and Wheeler, S. B.	2015	The Value of Vedolizumab as Rescue Therapy in Moderate-Severe Crohn's Disease Patients with Adalimumab Non-response in the USA	J Crohns Colitis	9	8	669-675					X	
Faleck, D. M., Winters, A., Chablaney, S., Shashi, P., Meserve, J., Weiss, A., Aniwan, S., Koliiani-Pace, J. L., Kochhar, G., Boland,	2019	Shorter Disease Duration Is Associated With Higher Rates of Response to Vedolizumab in Patients With Crohn's Disease But Not Ulcerative Colitis	Clin Gastroenterol Hepatol	17	12	2497-2505.e1			X			

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
B. S., Singh, S., Hirten, R., Shmidt, E., Kesar, V., Lasch, K., Luo, M., Bohm, M., Varma, S., Fischer, M., Hudesman, D., Chang, S., Lukin, D., Sultan, K., Swaminath, A., Gupta, N., Siegel, C. A., Shen, B., Sandborn, W. J., Kane, S., Loftus, E. V., Jr., Sands, B. E., Colombel, J. F., Dulai, P. S. and Ungaro, R.												
Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Colombel, J. F., Byrne, S. O., Khalid, J. M., Kempf, C., Geransar, P., Bhayat, F. and Rubin, D. T.	2019	Incidence of Arthritis/Arthralgia in Inflammatory Bowel Disease with Long-term Vedolizumab Treatment: Post Hoc Analyses of the GEMINI Trials	J Crohns Colitis	13	1	50-57		X				
Feagan, B. G., Schwartz, D., Danese, S., Rubin, D. T., Lisssoos, T. W., Xu, J. and Lasch, K.	2018	Efficacy of Vedolizumab in Fistulising Crohn's Disease: Exploratory Analyses of Data from GEMINI 2	Aliment Pharmacol Ther	12	5	621-626		X				
Baumgart, D. C., Bokemeyer, B., Drabik, A., Stallmach, A. and Schreiber, S.	2016	Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice--a nationwide consecutive German cohort study	Aliment Pharmacol Ther	43	10	1090-102			X			
Garcia-Romero, R., Martínez de Zabarte Fernandez, J. M., Pujol-Muncunill, G., Donat-Aliaga, E., Segarra-Cantón, O., Irastorza-Terradillos, I., Medina-Benitez, E., Ruiz-Hernández, C. J., Carrillo-Palau, M., Ros-Arnal, I., Rodriguez-Martinez, A., Escartin-Madurga, L., Gutiérrez-Junquera, C., Vicente-Santamaria, S., Velasco Rodriguez-Belvis, M., Fernández-Fernández, S., Alberto-Alonso, J. R., Montraveta, M., Torres-Peral, R., Navalon-Rubio, M., Navas-López, V. M. and Martin de Carpi, J.	2021	Safety and effectiveness of vedolizumab in paediatric patients with inflammatory bowel disease: an observational multicentre Spanish study	Eur J Pediatr					X				
Kassouri, L., Amiot, A., Kirchgerner, J., Tréton, X., Allez, M., Bouhnik, Y., Beaugerie, L., Carbonnel, F. and Meyer, A.	2020	The outcome of Crohn's disease patients refractory to anti-TNF and either vedolizumab or ustekinumab	Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res	52	10	1148-1155		X				
Kirchgerner J, Desai RJ, Beaugerie L, Schneeweiss S, Kim SC	2020	Risk of Serious Infections With Vedolizumab Versus Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease	Clin Gastroenterol Hepatol								X	
Kolar M, Duricova D, Bortlik M, Pudilova K, Hrubá V, Machkova N, et al	2019	Vedolizumab vs. Ustekinumab as second-line therapy in Crohn's disease in clinical practice	Gastroenterol a Hepatol	73	1	25-31					X	
Hansson-Hedblom A, Almond C, Borgström F, Sly I, Enksson D, Troelsgaard Buchholt A, et al	2021	Cost-effectiveness of ustekinumab in moderate to severe Crohn's disease in Sweden	Cost Eff Resour Alloc	16	1						X	
Hazlewood, G. S., Rezaie, A., Borman, M., Panaccione, R., Ghosh, S., Seow, C. H., Kuenzig, E., Tomlinson, G., Siegel, C. A., Melmed, G. Y. and Kaplan, G. G.	2015	Comparative effectiveness of immunosuppressants and biologics for inducing and maintaining remission in Crohn's disease: a network meta-analysis	Gastroenterology	148	2	344-54.e5; quiz e14-5		X				

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
Hoffmann, P., Krisam, J., Stremmel, W. and Gauss, A.	2019	Real-World Outcomes of Vedolizumab Therapy in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease at a Tertiary Referral Center	Dig Dis	37	1	33-44			X			
Holko P, Kawalec P, Pilc A	2018	Cost-Effectiveness Analysis of Crohn's Disease Treatment with Vedolizumab and Ustekinumab After Failure of Tumor Necrosis Factor-α Antagonist		36	7	853-65					X	
Hu, A., Kotze, P. G., Burgevin, A., Tan, W., Jess, A., Li, P. S., Kroecker, K., Halloran, B., Panaccione, R., Peyrin-Biroulet, L., Ma, C. and Ananthakrishnan, A. N.	2020	Combination Therapy Does Not Improve Rate of Clinical or Endoscopic Remission in Patients with Inflammatory Bowel Diseases Treated With Vedolizumab or Ustekinumab	Clin Gastroenterol Hepatol					X				
Iborra, M., Beltrán, B., Maroto, N., Navarro-Cortés, P., Boscá-Watts, M., Ferrer-Bradley, I., García-Morales, N., Sáez-González, E., Hinojosa, J., Mínguez, M. and Nos, P.	2018	Vedolizumab, an option in patients with inflammatory bowel disease intolerant to thiopurines and refractory to biological agents	Gastroenterol Hepatol	41	9	535-543			X			
Ibraheim, H., Samaan, M. A., Srinivasan, A., Brain, O., Digby-Bell, J., Irving, P. M., Norman, I., Jawad, I., Biedermann, J., Ibarra, A., Kok, K. B., Parkes, G., Rimmer, J., Compot, E., Parkes, M., Segal, J., Oppong, P., Hart, A., Hayee, B. and Powell, N.	2020	Effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease patients aged 60 and over: an observational multicenter UK experience	Ann Gastroenterol	33	2	170-177			X			
Coletta, M., Paroni, M., Alvisi, M. F., De Luca, M., Rulli, E., Mazza, S., Facciotti, F., Lattanzi, G., Strati, F., Abrignani, S., Fantini, M. C., Vecchi, M., Geginat, J. and Caprioli, F.	2020	Immunological Variables Associated With Clinical and Endoscopic Response to Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases	Aliment Pharmacol Ther	14	9	1190-1201		X				
Juanes Calabuig, E., Píera Pérez, P. and Juárez Giménez, J. C.	2016	Vedolizumab in the treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease	European Journal of Clinical Pharmacy	18	6	399-406	X					
Kawalec, P., Moćko, P., Pilc, A., Radziwon-Zalewska, M. and Malinowska-Lipieñ, I.	2016	Vedolizumab Compared with Certolizumab in the Therapy of Crohn Disease: A Systematic Review and Indirect Comparison	Pharmacotherapy	36	8	861-9		X				
Kawalec P, Moćko P.	2018	An indirect comparison of ustekinumab and vedolizumab in the therapy of TNF-failure Crohn's disease patients	Aliment Pharmacol Ther	2	7	101-11					X	
Kim, J., Yoon, H., Kim, N., Lee, K. M., Jung, S. A., Choi, C. H., Kim, E. S., Jung, Y., Eun, C. S., Kim, T. O., Kang, S. B., Kim, Y. S., Seo, G. S., Lee, C. K., Im, J. P., Park, S. J., Park, D. I. and Ye, B. D.	2021	Clinical Outcomes and Response Predictors of Vedolizumab Induction Treatment for Korean Patients With Inflammatory Bowel Diseases Who Failed Anti-TNF Therapy: A KASID Prospective Multicenter Cohort Study	Inflamm Bowel Dis						X			
Kochar, B., Jiang, Y., Winn, A., Barnes, E. L., Martin, C. F., Long, M. D. and Kappelman, M. D.	2019	The Early Experience With Vedolizumab in the United States	Crohns Colitis	360	1	3	otz027		X			
Kopylov, U., Avni-Biron, I., Ron, Y., Koslowsky, B., Waterman, M., Daher, S., Ungar, B., Schwartz, D., Zittan, E.,	2019	Effectiveness and safety of vedolizumab for maintenance treatment in inflammatory bowel disease-The Israeli real world experience	Dig Liver Dis	51	1	68-74			X			

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da Takeda.

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
Openheim, M., Yanai, H., Maharshak, N., Bar Gil Shitrit, A., Naftali, T., Eliakim, R., Chowers, Y., Ben-Horin, S. and Dotan, I.												
Kopylov, U., Ron, Y., Avni-Biron, I., Koslowsky, B., Waterman, M., Daher, S., Ungar, B., Yanai, H., Maharshak, N., Ben-Bassat, O., Lichtenstein, L., Bar-Gil Shitrit, A., Israeli, E., Schwartz, D., Zittan, E., Eliakim, R., Chowers, Y., Ben-Horin, S. and Dotan, I.	2017	Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease-the Israeli Real-World Experience	Inflamm Bowel Dis	23	3	404-408			X			
Kopylov, U., Verstockt, B., Biedermann, L., Sebastian, S., Pugliese, D., Sonnenberg, E., Steinhagen, P., Arebi, N., Ron, Y., Kucharzik, T., Roblin, X., Ungar, B., Shitrit, A. B., Ardizzone, S., Molander, P., Coletta, M., Peyrin-Biroulet, L., Bossuyt, P., Avni-Biron, I., Tsoukali, E., Allocca, M., Katsanos, K., Raine, T., Sipponen, T., Fiorino, G., Ben-Horin, S., Eliakim, R., Armuzzi, A., Siegmund, B., Baumgart, D. C., Kamperidis, N., Maharshak, N., Maaser, C., Mantzaris, G., Yanai, H., Christodoulou, D. K., Dotan, I. and Ferrante, M.	2018	Effectiveness and Safety of Vedolizumab in Anti-TNF-Naïve Patients With Inflammatory Bowel Disease-A Multicenter Retrospective European Study	Inflamm Bowel Dis	24	11	2442-2451			X			
Kotze, P. G., Ma, C., Almutairdi, A., Al-Darmaki, A., Devlin, S. M. and Kaplan, G. G.	2018	Real-world clinical, endoscopic and radiographic efficacy of vedolizumab for the treatment of inflammatory bowel disease		48	6	626-637			X			
Ledder, O., Assa, A., Levine, A., Escher, J. C., de Ridder, L., Ruemmele, F., Shah, N., Shaoul, R., Wolters, V. M., Rodrigues, A., Uhlig, H. H., Posovszky, C., Kolho, K. L., Jakobsen, C., Cohen, S., Shouval, D. S., de Meij, T., Martin-de-Carpi, J., Richmond, L., Bronsky, J., Friedman, M. and Turner, D.	2017	Vedolizumab in Paediatric Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Multi-Centre Experience From the Paediatric IBD Porto Group of ESPGHAN	J Crohns Colitis	11	10	1230-1237		X				
Lenti, M. V., Levison, S., Eliadou, E., Willert, R., Kemp, K., Carter, A., Stansfield, C., Assadsangabi, A., Singh, S., Crooks, B., Tattersall, S., Fairhurst, F., Kenneth, C., Subramanian, S., Probert, C., Storey, D., Gregg, B., Smith, P., Liu, E., Limdi, J. K., Johnston, A., Hamlin, P. J. and Selinger, C. P.	2018	A real-world, long-term experience on effectiveness and safety of vedolizumab in adult patients with inflammatory bowel disease: The Cross Pennine study	Dig Liver Dis	50	12	1299-1304			X			
Lin, L., Liu, X., Wang, D. and Zheng, C.	2015	Efficacy and safety of antiintegrin antibody for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis	Medicine (Baltimore)	94	10	e556					X	
Löwenberg M, Vermeire S, Mostafavi N, Hoentjen F, Franchimont D, Bossuyt P, et al	2019	Vedolizumab Induces Endoscopic and Histologic Remission in Patients With Crohn's Disease	Gastroenterology	4	157	997-1006			X			

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da Takeda.

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
Loftus, E. V., Jr. and Feagan, B. G.	2020	Long-term safety of vedolizumab for inflammatory bowel disease		52	8	1353-1365			X			
Macaluso, F. S., Fries, W., Renna, S. and Viola, A.	2020	Effectiveness and safety of vedolizumab in biologically naïve patients: A real-world multi-centre study		8	9	1045-1055			X			
Macaluso, F. S., Orlando, R., Fries, W., Scolaro, M., Magnano, A., Pluchino, D., Cappello, M., Morreale, G. C., Siringo, S., Privitera, A. C., Ferracane, C., Belluardo, N., Alberghina, N., Ventimiglia, M., Rizzuto, G., Renna, S., Cottone, M. and Orlando, A.	2018	The real-world effectiveness of vedolizumab on intestinal and articular outcomes in inflammatory bowel diseases	J Gastroenterol Hepatol	50	7	675-681			X			
Macaluso, F. S., Ventimiglia, M., Fries, W., Viola, A., Sitibondo, A., Cappello, M., Scivo, B., Busacca, A., Privitera, A. C., Camilleri, S., Garufi, S., Di Mitri, R., Mocchiari, F., Belluardo, N., Giangreco, E., Bertolami, C., Renna, S., Orlando, R., Rizzuto, G., Cottone, M. and Orlando, A.	2021	A propensity score weighted comparison of vedolizumab and adalimumab in Crohn's disease	J Gastroenterol Hepatol	36	1	105-111		X				
Mader, O. and Juillerat, P.	2020	Factors influencing the outcome of vedolizumab treatment: Real-life data with objective outcome measurements				2,05E+15			X			
Mao, E. J., Hazlewood, G. S., Kaplan, G. G., Peyrin-Biroulet, L. and Ananthkrishnan, A. N.	2017	Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis	Aliment Pharmacol Ther	45	1	mar/13		X				
Marafini, I., Troncone, E., Rocchetti, I. and Monteleone, G.	2020	Respiratory Tract Infections in Inflammatory Bowel Disease Patients Taking Vedolizumab: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Front Pharmacol	11		585732		X				
Meserve, J., Aniwani, S., Koliyani-Pace, J. L., Shashi, P., Weiss, A., Faleck, D., Winters, A., Chablaney, S., Kochhar, G., Boland, B. S., Singh, S., Hirten, R., Shmidt, E., Hartke, J. G., Chilukuri, P., Bohm, M., Sagi, S. V., Fischer, M., Lukin, D., Hudesman, D., Chang, S., Gao, Y., Sultan, K., Swaminath, A., Gupta, N., Kane, S., Loftus, E. V., Jr., Shen, B., Sands, B. E., Colombel, J. F., Siegel, C. A., Sandborn, W. J. and Dulai, P. S.	2019	Retrospective Analysis of Safety of Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases	Clin Gastroenterol Hepatol	17	8	1533-1540.e2			X			
Močko, P., Kawalec, P. and Pilc, A.	2016	Safety profile of biologic drugs in the therapy of Crohn disease: A systematic review and network meta-analysis	Pharmacol Rep	68	6	1237-1243		X				
Mühl, L., Becker, E., Müller, T. M., Atreya, R., Atreya, I., Neurath, M. F. and Zundler, S.	2021	Clinical experiences and predictors of success of treatment with vedolizumab in IBD patients: a cohort study		21	1	33			X			
Pagnini C, Siakavellas SI, Bamias G	2018	Systematic Review with Network Meta-Analysis: Efficacy of Induction Therapy with a Second Biological Agent in Anti-TNF-Experienced Crohn's Disease Patients									X	

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
Parikh, A., Fox, I., Leach, T., Xu, J., Scholz, C., Patella, M. and Feagan, B. G.	2013	Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease	Inflamm Bowel Dis	19	8	1691-9		X				
Paul, S., Williet, N., Di Bernado, T., Berger, A. E., Boschetti, G., Filippi, J., Del Tedesco, E., Nancey, S., Flourie, B. and Roblin, X.	2018	Soluble Mucosal Addressin Cell Adhesion Molecule 1 and Retinoic Acid are Potential Tools for Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Vedolizumab: A Proof of Concept Study	J Crohns Colitis	12	9	1089-1096		X				
Perin, Ramir Luan, DamiÃO, Aderson Omar Mourão Cintra, Flores, Cristina, Ludvig, Juliano Coelho, Magro, Daniéla Oliveira, Miranda, Eron Fábio, Moraes, Antonio Carlos de, Nones, Rodrigo Bremer, Teixeira, Fábio Vieira, Zeroncio, Marco and Kotze, Paulo Gustavo	2019	Vedolizumabe no manejo das doenças inflamatórias intestinais: um estudo multicentrico observacional brasileiro	Arq. gastroenterol	56	3	312-317			X			
Peyrin-Biroulet, L., Danese, S., Argollo, M., Pouillon, L., Peppas, S., Gonzalez-Lorenzo, M., Lytras, T. and Bonovas, S.	2019	Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis	Clin Gastroenterol Hepatol	17	5	838-846.e2		X				
Pillai, N., Dusheiko, M., Burnand, B. and Pittet, V.	2017	A systematic review of cost-effectiveness studies comparing conventional, biological and surgical interventions for inflammatory bowel disease	PLoS One	12	10	e0185500		X				
Plevris, N., Chuah, C. S., Allen, R. M., Arnott, I. D., Brennan, P. N., Chaudhary, S., Churchhouse, A. M. D., Din, S., Donoghue, E., Gaya, D. R., Groome, M., Jafferbhoy, H. M., Jenkinson, P. W., Lam, W. L., Lyons, M., Macdonald, J. C., MacMaster, M., Mowat, C., Naismith, G. D., Potts, L. F., Saffouri, E., Seenan, J. P., Sengupta, A., Shasi, P., Sutherland, D. I., Todd, J. A., Veryan, J., Watson, A. J. M., Watts, D. A., Jones, G. R. and Lees, C. W.	2019	Real-world Effectiveness and Safety of Vedolizumab for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: The Scottish Vedolizumab Cohort	J Crohns Colitis	13	9	1111-1120			X			
Rafia, R., Scope, A., Harnan, S., Stevens, J. W., Stevenson, M. and Lobo, A.	2016	Vedolizumab for Treating Moderately to Severely Active Crohn's Disease After Prior Therapy: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal	Pharmacoconomics	34	12	1241-1253		X				
Reenaers, C., Cremer, A., Dewit, O., De Vroey, B., Van Moerkercke, W., Bossuyt, P., Muls, V., Imschoot, J., Block, S., Hantson, A. and Van Hootegem, P.	2020	Effectiveness and persistence of Vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease: results from the Belgian REal-Life study with VEolizumab (Be-RELIVE)	Acta Gastroenterol Belg	83	1	15-23			X			
Reinglas, J., Gonczi, L., Verdon, C., Bessissow, T., Afif, W., Wild, G., Seidman, E., Bitton, A. and Lakatos, P. L.	2020	Low Rate of Drug Discontinuation, Frequent Need for Dose Adjustment, and No Association with Development of New Arthralgia in Patients Treated with Vedolizumab: Results from a Tertiary Referral IBD Center		65	7	2046-2053			X			

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
Rencz, F., Gulácsi, L., Péntek, M., Gecse, K. B. and Dignass, A.	2017	Cost-utility of biological treatment sequences for luminal Crohn's disease in Europe		17	6	597-606		X				
Ribaldone, D. G., Pellicano, R., Venero, M. and Caviglia, G. P.	2019	Dual biological therapy with anti-TNF, vedolizumab or ustekinumab in inflammatory bowel disease: a systematic review with pool analysis	Aliment Pharmacol Ther	54	4	407-413		X				
Roberti, R., Iannone, L. F., Palleria, C., De Sarro, C. and Spagnuolo, R.	2020	Safety profiles of biologic agents for inflammatory bowel diseases: a prospective pharmacovigilance study in Southern Italy		36	9	1457-1463		X				
Rogler, G., Zahnd-Straumann, N., Seibold, F. and Schulze, H.	2018	A prospective cohort study to assess the relevance of vedolizumab drug level monitoring in IBD patients	United European Gastroenterol J	53	6	670-676			X			
Rundquist S, Sachs MC, Eriksson C	2021	Drug survival of anti-TNF agents compared with vedolizumab as a second-line biological treatment in inflammatory bowel disease: results from nationwide Swedish registers		53	4	471-83					X	
Samaan, M. A., Birdi, S., Morales, M. S., Honap, S., Tamilarasan, A. G., Cunningham, G., Koumoutsos, I., Ray, S., Mawdsley, J., Anderson, S. H. C., Sanderson, J. and Irving, P. M.	2020	Effectiveness of vedolizumab dose intensification to achieve inflammatory bowel disease control in cases of suboptimal response	Frontline Gastroenterol	11	3	188-193			X			
Samaan, M. A., Pavlidis, P., Johnston, E., Warner, B., Digby-Bell, J., Koumoutsos, I., Fong, S., Goldberg, R., Patel, K., Gulati, S., Medcalf, L., Sastrillo, M., Brown-Clarke, C., Bidewell-Sullivan, J., Forsyth, K., Lee, E., Stanton, A., Duncan, J., Chung-Faye, G., Dubois, P., Powell, N., Anderson, S., Sanderson, J., Hayee, B. and Irving, P. M.	2017	Vedolizumab: early experience and medium-term outcomes from two UK tertiary IBD centres	Arq Gastroenterol	8	3	196-202			X			
Sands, B. E., Van Assche, G., Tudor, D., Akhundova-Unadkat, G., Curtis, R. I. and Tan, T.	2019	Vedolizumab in Combination With Corticosteroids for Induction Therapy in Crohn's Disease: A Post Hoc Analysis of GEMINI 2 and 3	Inflamm Bowel Dis	25	8	1375-1382		X				
Schneider, A. M., Weghuber, D., Hetzer, B., Entenmann, A., Müller, T., Zimmermann, G., Schütz, S., Huber, W. D. and Pichler, J.	2018	Vedolizumab use after failure of TNF- α antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease	BMC Gastroenterol	18	1	140		X				
Schreiber, S., Dignass, A., Peyrin-Biroulet, L., Hather, G., Demuth, D., Mosli, M., Curtis, R., Khalid, J. M. and Loftus, E. V., Jr.	2018	Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease	J Gastroenterol	53	9	1048-1064		X				
Sengupta, N. K., Azizov, A., Halder, S., Xenodemetropoulos, T., Armstrong, D., Tse, F., Marshall, J. K. and Narula, N.	2020	Higher vedolizumab serum levels do not increase the risk of adverse events in patients with inflammatory bowel disease	Scand J Gastroenterol	55	7	800-805			X			
Shapina, M. V. and Nanaeva, B. A.	2020	[Vedolizumab in patients with inflammatory bowel diseases of in real clinical practice]		92	2	67-73						X
Shelton, E., Allegretti, J. R., Stevens, B., Lucci, M., Khalili, H., Nguyen, D. D., Sauk, J., Giallourakis, C., Garber, J., Hamilton, M. J.,	2015	Efficacy of Vedolizumab as Induction Therapy in Refractory IBD Patients: A Multicenter Cohort	Inflamm Bowel Dis	21	12	2879-85			X			

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
Tomczak, M., Makrauer, F., Burakoff, R. B., Levine, J., de Silva, P., Friedman, S., Ananthakrishnan, A., Korzenik, J. R. and Yajnik, V.												
Shmidt, E., Kochhar, G., Hartke, J., Chilukuri, P., Meserve, J., Chaudrey, K., Koliiani-Pace, J. L., Hirten, R., Faleck, D., Barocas, M., Luo, M., Lasch, K., Boland, B. S., Singh, S., Vande Casteele, N., Sagi, S. V., Fischer, M., Chang, S., Bohm, M., Lukin, D., Sultan, K., Swaminath, A., Hudesman, D., Gupta, N., Kane, S., Loftus, E. V., Jr., Sandborn, W. J., Siegel, C. A., Sands, B. E., Colombel, J. F., Shen, B. and Dulai, P. S.	2018	Predictors and Management of Loss of Response to Vedolizumab in Inflammatory Bowel Disease	Inflamm Bowel Dis	24	11	2461-2467			X			
Singh, S., Facciorusso, A., Dulai, P. S., Jairath, V. and Sandborn, W. J.	2020	Comparative Risk of Serious Infections With Biologic and/or Immunosuppressive Therapy in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis	Aliment Pharmacol Ther	18	1	69-81.e3		X				
Singh, S., Garg, S. K., Pardi, D. S., Wang, Z., Murad, M. H. and Loftus, E. V., Jr.	2014	Comparative efficacy of biologic therapy in biologic-naïve patients with Crohn disease: a systematic review and network meta-analysis	Mayo Clin Proc	89	12	1621-35		X				
Singh, S., George, J., Boland, B. S., Vande Casteele, N. and Sandborn, W. J.	2018	Primary Non-Response to Tumor Necrosis Factor Antagonists is Associated with Inferior Response to Second-line Biologics in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis	Aliment Pharmacol Ther	12	6	635-643			X			
Singh, S., Heien, H. C., Herrin, J., Dulai, P. S., Sangaralingham, L., Shah, N. D. and Sandborn, W. J.	2021	Comparative Risk of Serious Infections with Tumor Necrosis Factor- α Antagonists vs. Vedolizumab in Patients with Inflammatory Bowel Diseases	Aliment Pharmacol Ther					X				
Stallmach, A., Langbein, C., Atreya, R. and Bruns, T.	2016	Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease - a prospective multicenter observational study		44	11/d ez	1199-1212			X			
Tadbiri, S. and Peyrin-Biroulet, L.	2018	Impact of vedolizumab therapy on extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort	Aliment Pharmacol Ther	47	4	485-493			X			
Townsend, T., Razanskaite, V., Dodd, S., Storey, D., Michail, S., Morgan, J., Davies, M., Penman, D., Watters, C., Swaminathan, M., Sabine, J., Chapman, A., Smith, P. J., Flanagan, P. K., Reilly, I. and Bodger, K.	2020	Comparative effectiveness of ustekinumab or vedolizumab after one year in 130 patients with anti-TNF-refractory Crohn's disease	Drugs	52	8	1341-1352		X				
Tursi, A., Mocchi, G., Cuomo, A., Allegretta, L., Aragona, G., Colucci, R., Della Valle, N., Ferronato, A., Forti, G., Gaiani, F., Graziani, M. G., Lorenzetti, R., Luzzza, F., Paese, P.,	2021	Real-life efficacy and safety of Ustekinumab as second- or third-line therapy in Crohn's disease: results from a large Italian cohort study	Eur Rev Med Pharmacol Sci	25	4	2099-2108		X				

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
Penna, A., Pica, R., Piergallini, S., Pranzo, G., Rodino, S., Scarcelli, A., Zampaletta, C., Cicerone, C., Cocco, A., De' Angelis, G., Donnarumma, L., Franceschi, M., Gallina, S., Grasso, G., Larussa, T., Luppino, I., Faggiani, R., Fanigliulo, L., Pagnini, C., Perazzo, P., Sacco, R., Sebkova, L., Scorza, S., Serio, M., De Monti, A., Picchio, M., Elisei, W. and Maconi, G.												
Tursi, A., Mocchi, G., Faggiani, R., Allegretta, L., Valle, N. D., Medici, A., Forti, G., Franceschi, M., Ferronato, A., Gallina, S., Grasso, G., Larussa, T., Luzzza, F., Lorenzetti, R., Penna, A., Rodino, S., Sebkova, L., Lauria, A., Piergallini, S., Pranzo, G., Scorza, S., Zampaletta, C., Picchio, M. and Elisei, W.	2019	Vedolizumab is effective and safe in real-life treatment of inflammatory bowel diseases outpatients: A multicenter, observational study in primary inflammatory bowel disease centers	Eur J Intern Med	66		85-91			X			
Verstockt, B., Mertens, E., Dreesen, E., Outtier, A., Noman, M., Tops, S., Schops, G., Van Assche, G., Vermeire, S., Gils, A. and Ferrante, M.	2020	Influence of Drug Exposure on Vedolizumab-Induced Endoscopic Remission in Anti-Tumour Necrosis Factor [TNF] Naïve and Anti-TNF Exposed IBD Patients	J Crohns Colitis	14	3	332-341			X			
Vivio, E. E., Kanuri, N., Gilbertsen, J. J., Monroe, K., Dey, N., Chen, C. H., Gutierrez, A. M. and Ciorba, M. A.	2016	Vedolizumab Effectiveness and Safety Over the First Year of Use in an IBD Clinical Practice	J Crohns Colitis	10	4	402-9			X			
Wajjee, A. K., Liu, B., Sauder, K., Zhu, J., Govani, S. M., Stidham, R. W. and Higgins, P. D. R.	2018	Predicting Corticosteroid-Free Biologic Remission with Vedolizumab in Crohn's Disease	Inflamm Bowel Dis	24	6	1185-1192	X					
Wang, M. C., Zhang, L. Y., Han, W., Shao, Y., Chen, M., Ni, R., Wang, G. N., Wei, F. X., Zhang, Y. W., Xu, X. D. and Zhang, Y. C.	2014	PRISMA--efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Gastroenterol Res Pract	93	28	e326		X				
Watanabe, K., Motoya, S., Ogata, H., Kanai, T., Matsui, T., Suzuki, Y., Shikamura, M., Sugiura, K., Oda, K., Hori, T., Araki, T., Watanabe, M. and Hibi, T.	2020	Effects of vedolizumab in Japanese patients with Crohn's disease: a prospective, multicenter, randomized, placebo-controlled Phase 3 trial with exploratory analyses		55	3	291-306		X				
White, J. R., Din, S., Ingram, R. J. M., Foley, S., Alam, M. A., Robinson, R., Francis, R., Tucker, E., Jalal, M., Elphick, D., Atallah, E., Norman, A., Amin, M., Sajjad, A., Heggs, N., Meadowcroft, S. and Moran, G. W.	2020	Experiences of using vedolizumab in the treatment of inflammatory bowel disease in the East Midlands UK - a retrospective observational study	Scand J Gastroenterol	55	8	907-916			X			
Williet, N., Boschetti, G., Fovet, M., Di Bernardo, T., Claudez, P., Del Tedesco, E., Jarlot, C., Rinaldi, L., Berger, A., Phelip, J. M., Flourie, B., Nancey, S., Paul, S. and Roblin, X.	2017	Association Between Low Trough Levels of Vedolizumab During Induction Therapy for Inflammatory Bowel Diseases and Need for Additional Doses Within 6 Months	Clin Gastroenterol Hepatol	15	11	1750-1757.e3			X			

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Autores	Ano	Título	Revista	V	E	Pag	Tipo	Tema	Sem comparador	Não ativa	Alternativas	Outros
Yajnik, V., Khan, N., Dubinsky, M., Axler, J., James, A., Abhyankar, B. and Lasch, K.	2017	Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age	Adv Ther	34	2	542-559		X				
Yarur, A. J., Bruss, A., Naik, S., Beniwal-Patel, P., Fox, C., Jain, A., Berens, B., Patel, A., Ungaro, R., Bahur, B., Dubinsky, M. and Stein, D. J.	2019	Vedolizumab Concentrations Are Associated with Long-Term Endoscopic Remission in Patients with Inflammatory Bowel Diseases	Dig Dis Sci	64	6	1651-1659			X			
Ylisaukko-Oja, T., Aaltonen, J., Nuutinen, H., Blomster, T., Jussila, A., Pajala, M., Salminen, K., Moilanen, V., Hakala, K., Kellokumpu, M., Toljamo, K., Rautiainen, H., Kuisma, J., Peräaho, M., Molander, P., Silvennoinen, J., Liukkonen, V., Henricson, H., Tillonen, J., Esterinen, M., Nielsen, C., Hirsi, E., Lääne, M., Suhonen, U. M., Vihriälä, I., Mäkelä, P., Puhto, M., Punkkinen, J., Sulonen, H., Herrala, S., Jokelainen, J., Tamminen, K. and Sipponen, T.	2018	High treatment persistence rate and significant endoscopic healing among real-life patients treated with vedolizumab - a Finnish Nationwide Inflammatory Bowel Disease Cohort Study (FINVEDO)()	Scand J Gastroenterol	53	2	158-167			X			
Zingone, F., Barberio, B., Compostella, F., Girardin, G., D'Inca, R., Marinelli, C., Marsilio, I., Lorenzon, G. and Savarino, E. V.	2020	Good efficacy and safety of vedolizumab in Crohn's disease and ulcerative colitis in a real-world scenario	Therapeutic Advances in Gastroenterology	13					X			

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Anexo

Anexo 1 – CDAI

Variável	Dias							Total em 7 dias	Fator multiplicador	Subtotal
	1	2	3	4	5	6	7			
1. Número de evacuações líquidas ou pastosas									X2	
2. Dor abdominal (0- sem dor; 1- dor leve; 2- dor moderada; 3- dor acentuada)									X5	
3. Sensação de bem-estar geral (0- bom; 1- um pouco abaixo da média; 2-ruim; 3- muito ruim; 4-péssimo)									X7	
4. Manifestações extraintestinais atuais										Marcar todas que se aplicam
a) Artrite/artralgia										
b) Irite/uveíte										
c) Eritema nodoso, pioderma gangrenoso ou estomatite aftoide										
d) Fístula anal, fístula, ou abscesso										
e) Outra fístula										
f) Febre acima de 37,5°C durante os últimos 7 dias										
Número de manifestações presentes =										
X20										
5. Tratamento para diarreia nos últimos 7 dias (não=0; sim=1)										X30
6. Massa abdominal (nenhuma=0; questionável=1; definida=2)										X10
7. Hematócrito Se homem, 47-valor= Se mulher, 42-valor= Se negativo, =0										X6
8. Percentual acima ou abaixo do peso corporal habitual (1- [peso atual/peso habitual] x100)										X1
									CDAI (soma)	

Adaptado de Khanna et al. 2014 (29)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Anexo 2 – índice de Harvey-Bradshaw

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0= muito bem 1= levemente comprometido 2= ruim 3= muito ruim 4= péssimo
2	Dor abdominal	0= nenhuma 1= leve 2= moderada 3= intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0= ausente 1= duvidosa 2= definida 3= definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: Artralgia Uveíte Eritema nodoso Úlceras aftosas Pioderma gangrenoso Fissura anal Nova fístula Abscesso
Total		Soma dos valores das variáveis 1 a 5

Adaptado do PCDT de Doença de Crohn (2017) (11)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Anexo 3 – Bula aprovada pela ANVISA

Entyvio[®]

vedolizumabe

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para solução injetável em frasco de uso único contendo 300 mg de vedolizumabe.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém 300 mg de vedolizumabe.

Excipientes: sacarose, histidina, cloridrato de histidina, cloridrato de arginina e polissorbato 80. Após a reconstituição cada mL contém 60 mg de vedolizumabe.

1.INDICAÇÕES

ENTYVIO é indicado para o tratamento de pacientes adultos com:

-Colite ulcerativa 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- α). - 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- α).

2.RESULTADOS DE EFICÁCIA

Colite ulcerativa

A eficácia e a segurança do vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa (escore de Mayo de 6 a 12, com subescore por endoscopia ≥ 2) foram demonstradas em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, que avaliou desfechos de eficácia na Semana 6 e na Semana 52 (GEMINI I). Os pacientes incluídos no estudo haviam falhado com pelo menos um tratamento convencional incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou o antagonista de TNF- α infliximabe (incluindo pacientes sem resposta primária). Doses concomitantes estáveis de aminosalicilatos orais, corticosteroides e/ou imunomoduladores foram permitidas.

Para a avaliação dos desfechos na Semana 6, 374 pacientes foram randomizados em forma duplo-cega (3:2) para receber 300 mg de vedolizumabe ou placebo na Semana 0 e Semana 2. O desfecho

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

primário foi a proporção de pacientes com resposta clínica (definida como redução ≥ 3 pontos no escore completo de Mayo e $\geq 30\%$ em relação ao momento basal, com redução concomitante de ≥ 1 ponto no subescore de hemorragia retal ou ≤ 1 ponto no subescore absoluto de hemorragia retal) na Semana 6. A Tabela 1 mostra os resultados dos desfechos primário e secundário avaliados.

Tabela 1: Resultados de Eficácia do GEMINI I na Semana 6

Desfecho	Placebo N=149	Vedolizumabe N=225
Resposta clínica	26%	47%*
Remissão clínica [§]	5%	17% [†]
Cicatrização da mucosa [¶]	25%	41% [‡]

* $p < 0,0001$

[†] $p \leq 0,001$

[‡] $p < 0,05$

[§] Remissão clínica: Escore completo de Mayo ≤ 2 pontos e nenhum subescore individual > 1 ponto [¶] Cicatrização da mucosa: subescore de Mayo ≤ 1 ponto por endoscopia

O efeito benéfico do vedolizumabe na resposta clínica, remissão e cicatrização da mucosa foi observado em pacientes sem exposição anterior a antagonista de TNF- α , assim como naqueles pacientes que haviam falhado ao tratamento anterior com antagonista de TNF- α .

No GEMINI I duas coortes de pacientes receberam vedolizumabe na semana 0 e semana 2: os pacientes da coorte 1 foram randomizados para receber tratamento duplo-cego com 300 mg de vedolizumabe ou placebo e os pacientes da coorte 2 foram tratados de forma aberta com 300 mg de vedolizumabe. Para avaliar a eficácia na semana 52, 373 pacientes da coorte 1 e 2 que foram tratados com vedolizumabe e alcançaram resposta clínica na Semana 6 foram randomizados de forma duplo-cega (1:1:1) para um dos seguintes regimes, com início na Semana 6: 300 mg de vedolizumabe a cada oito semanas, 300 mg de vedolizumabe a cada quatro semanas ou placebo a cada quatro semanas. Com início na Semana 6, os pacientes que haviam alcançado resposta clínica e estavam recebendo corticosteroides deveriam iniciar um regime de redução da dose do corticosteroide. O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na semana 52. A Tabela 2 mostra os resultados dos desfechos primário e secundário avaliados.

Tabela 2: Resultados de Eficácia do GEMINI I na Semana 52

Desfecho	Placebo N=126*	VDZ Q8S N=122	VDZ Q4S N=125
-----------------	---------------------------	------------------------------	------------------------------

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Remissão clínica	16%	42% [†]	45% [†]
Resposta clínica durável #	24%	57% [†]	52% [†]
Cicatrização da mucosa	20%	52% [†]	56% [†]
Remissão clínica durável ¶	9%	20% [§]	24% [‡]
Remissão clínica livre de corticosteroides *	14%	31% [§]	45% [†]

VDZ Q8S = vedolizumabe a cada 8 semanas; VDZ Q4S= vedolizumabe a cada 4 semanas

*O grupo placebo inclui aqueles indivíduos que receberam vedolizumabe na Semana 0 e Semana 2, e foram randomizados para receber placebo da Semana 6 até a Semana 52.

[†]p<0,0001

[‡] p<0,001

[§] p<0,05

Resposta clínica durável: resposta clínica nas Semanas 6 e 52

¶ Remissão clínica durável: remissão clínica nas Semanas 6 e 52

* Remissão clínica livre de corticosteroide: pacientes que estavam usando corticosteroides orais no momento basal que haviam descontinuado os corticosteroides, com início na Semana 6, e estavam em remissão clínica na Semana 52. O número de pacientes foi 72 para placebo, 70 para vedolizumabe a cada oito semanas e 73 para vedolizumabe a cada quatro semanas.

Análises exploratórias fornecem dados adicionais das principais subpopulações estudadas. Aproximadamente um terço dos pacientes havia falhado com o tratamento anterior com antagonista de TNF- α . Entre estes pacientes, 37% recebendo vedolizumabe a cada oito semanas, 35% recebendo vedolizumabe a cada quatro semanas e 5% recebendo placebo alcançaram remissão clínica na Semana 52. Melhoras na resposta clínica durável (47%, 43%, 16%), cicatrização da mucosa (42%, 48%, 8%), remissão clínica durável (21%, 13%, 3%) e remissão clínica livre de corticosteroide (23%, 32%, 4%) foram observadas na população com falha anterior a antagonista de TNF- α tratada com vedolizumabe a cada oito semanas, vedolizumabe a cada quatro semanas e placebo, respectivamente.

Os pacientes que falharam em demonstrar resposta na Semana 6 permaneceram no estudo e receberam vedolizumabe a cada quatro semanas. Resposta clínica, com base nos escores parciais de Mayo, foi alcançada na Semana 10 e Semana 14 por uma proporção maior de pacientes tratados com vedolizumabe (32% e 39%, respectivamente) comparados aos pacientes que receberam placebo (15% e 21%, respectivamente).

Os pacientes que apresentaram perda da resposta ao vedolizumabe quando tratados a cada oito semanas poderiam entrar em um estudo aberto de extensão e receber vedolizumabe a cada quatro semanas. Remissão clínica foi alcançada por 25% destes pacientes na Semana 28 e Semana 52.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Os pacientes que alcançaram uma resposta clínica depois de receber vedolizumabe na Semana 0 e Semana 2 e foram randomizados para placebo (por 6 a 52 semanas) e apresentaram perda da resposta poderiam entrar no estudo aberto de extensão e receber vedolizumabe a cada quatro semanas. Remissão clínica foi alcançada por 45% destes pacientes em 28 semanas e 36% em 52 semanas.

Neste estudo aberto de extensão, os benefícios do tratamento com vedolizumabe, avaliados pelos escore parcial de Mayo, remissão clínica e resposta clínica foram observados por até 348 semanas.

A qualidade de vida associada à saúde (HRQOL) foi avaliada pelo Questionário da Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ), um instrumento específico de doença, e pelo SF-36 e EQ-5D, que são medidas genéricas. A análise exploratória mostra que houve melhora clinicamente significativa para os grupos vedolizumabe e a melhora era significativamente maior, em comparação com o grupo placebo na Semana 6 e na Semana 52, nos escores do EQ5D e EQ-5D VAS, todas subescalas do IBDQ (sintomas intestinais, função sistêmica, função emocional e função social) e em todas as subescalas do SF-36, incluindo o Resumo do Componente Físico (RCF) e o Resumo do Componente Mental (RCM).

Doença de Crohn

A eficácia e a segurança do vedolizumabe para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn moderadamente a gravemente ativa (escore do Índice de Atividade da doença de Crohn [IADC] de 220 a 450) foram avaliadas em um estudo controlado de 52 semanas (GEMINI II) e em um estudo controlado de 10 semanas (GEMINI III). Os pacientes incluídos haviam falhado com pelo menos um tratamento convencional, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou antagonistas de TNF- α (incluindo aqueles sem resposta primária). Doses concomitantes estáveis de corticosteroides orais, imunomoduladores e antibióticos eram permitidas.

O estudo GEMINI II foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de avaliação de desfechos de eficácia na Semana 6 e Semana 52. Os pacientes (n=368) foram randomizados de forma duplo-cega (3:2) para receber duas doses de 300 mg de vedolizumabe ou placebo, na Semana 0 e Semana 2. Os dois desfechos primários eram a proporção de pacientes em remissão clínica (definida como escore do IADC \leq 150 pontos) na Semana 6 e a proporção de pacientes com melhora da resposta clínica (definida como redução \geq 100 pontos no escore do IADC em relação ao momento basal) na Semana 6 (Tabela 3).

O estudo GEMINI II possuía duas coortes de pacientes que receberam vedolizumabe na semana 0 e 2: os pacientes da coorte 1 foram randomizados para receber 300 mg de vedolizumabe ou placebo de forma duplocega e os pacientes da coorte 2 foram tratados de forma aberta com 300 mg de vedolizumabe. Para avaliar a eficácia na semana 52, 461 pacientes das coortes 1 e 2, que foram tratados com vedolizumabe e alcançaram resposta clínica (definida como redução \geq 70 pontos no escore do IADC em relação ao momento basal) na Semana 6, foram randomizados de forma duplo-cega (1:1:1) para um dos seguintes regimes, com início na Semana 6: 300 mg de

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

vedolizumabe a cada oito semanas, 300 mg de vedolizumabe a cada quatro semanas ou placebo a cada quatro semanas. Os pacientes que apresentavam resposta clínica na Semana 6 deveriam iniciar a redução do corticosteroide. O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 52 (Tabela 4).

O estudo GEMINI III foi um segundo estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo que avaliou a

eficácia na Semana 6 e Semana 10 no subgrupo de pacientes definidos como tendo falhado com pelo menos um tratamento convencional e falhado com tratamento com antagonistas de TNF- α (incluindo aqueles sem resposta primária), assim como a população global, que também incluiu pacientes que falharam com pelo menos um tratamento convencional e eram virgens de tratamento com antagonistas de TNF- α . Os pacientes (N=416), o que incluiu aproximadamente 75% dos pacientes com falhas a antagonistas de TNF- α , foram randomizados de forma duplo-cega (1:1) para receber 300 mg de vedolizumabe ou placebo nas Semanas 0, 2 e 6. O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 6 na subpopulação de falha com antagonistas de TNF- α . Como anotado na Tabela 3, embora o desfecho primário não fosse atingido, as análises exploratórias mostram que foram observados resultados clinicamente significativos.

Tabela 3: Resultados de Eficácia para os Estudos GEMINI II e III na Semana 6 e Semana 10

Desfecho do estudo	Placebo	Vedolizumabe
Estudo GEMINI II		
Remissão clínica, Semana 6		
Global	7% (n=148)	15%* (n=220)
Falha a antagonista(s) de TNF- α	4% (n=70)	11% (n=105)
Virgem de antagonista de TNF- α	9% (n=76)	17% (n=109)
Melhora da resposta clínica, Semana 6		
Global	26% (n=148)	31% [†] (n=220)
Falha a antagonista(s) de TNF- α	23% (n=70)	24% (n=105)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	30% (n=76)	42% (n=109)
Varição da PCR sérica do momento basal para a Semana 6, mediana (mcg/mL)		
Global [‡]	-0,5 (n=147)	-0,9 (n=220)
Estudo GEMINI III		
Remissão clínica, Semana 6		
Global [‡]	12% (n=207)	19%* (n=209)
Falha a antagonista(s) de TNF- α [#]	12% (n=157)	15% [§] (n=158)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	12% (n=50)	31% (n=51)

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Remissão clínica, Semana 10		
Global	13% (n=207)	29% (n=209)
Falha a antagonista de TNF- α ^{#,‡}	12% (n=157)	27% (n=158)
Virgem de antagonista de TNF- α	16% (n=50)	35% (n=51)
Remissão clínica sustentada ^{¶, #}		
Global	8% (n=207)	15% (n=209)
Falha a antagonista(s) de TNF- α ^{#,‡}	8% (n=157)	12% (n=158)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	8% (n=50)	26% (n=51)
Melhora da resposta clínica, Semana 6		
Global	23% (n=207)	39% (n=209)
Falha a antagonista(s) de TNF- α [‡]	22% (n=157)	39% (n=158)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	24% (n=50)	39% (n=51)

* p<0,05

† Não estatisticamente significativa

‡ Desfecho secundário a ser visto como exploratório pelo procedimento do teste estatístico pré-especificado [§] Não estatisticamente significativa. Portanto, os outros desfechos não foram testados estatisticamente.

n=157 para placebo e n=158 para vedolizumabe

¶ Remissão clínica sustentada: remissão clínica nas Semanas 6 e 10
Desfecho exploratório

Tabela 4: Resultados de Eficácia do GEMINI II na Semana 52

	Placebo N=153*	VDZ Q8S N=154	VDZ Q4S N=154
Remissão clínica	22%	39% [†]	36% [‡]
Melhora da resposta clínica	30%	44% [‡]	45% [‡]
Remissão clínica livre de corticoides [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Remissão clínica durável [#]	14%	21%	16%

VDZ Q8S = vedolizumabe a cada 8 semanas; VDZ Q4S= vedolizumabe a cada 4 semanas

*O grupo placebo inclui aqueles indivíduos que receberam vedolizumabe na Semana 0 e Semana 2, e foram randomizados para receber placebo da Semana 6 até a Semana 52.

†p<0.001

‡p<0.05

§ Remissão clínica livre de corticosteroide: pacientes que estavam usando corticosteroides orais no momento basal que haviam descontinuado os corticosteroides, com início na Semana 6, e estavam em remissão clínica na Semana 52. O número de pacientes foi: 82 para placebo, 82 para vedolizumabe a cada oito semanas e 80 para vedolizumabe a cada quatro semanas.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Remissão clínica durável: remissão clínica em $\geq 80\%$ das visitas do estudo, incluindo a visita final (Semana 52).

As análises exploratórias examinaram os efeitos dos corticosteroides e imunomoduladores concomitantes na indução da remissão com o vedolizumabe. O tratamento combinado, mais notavelmente com corticosteroides concomitantes, pareceu ser mais efetivo na indução da remissão na Doença de *Crohn* do que o vedolizumabe isolado ou com imunomoduladores concomitantes, que mostrou uma diferença menor na taxa de remissão em relação ao placebo. No GEMINI II, a taxa de remissão na Semana 6 foi de 10% (diferença de 2% em relação ao placebo, IC 95%: -6, 10), quando administrado sem corticosteroides comparada a 20% (diferença de 14% em relação ao placebo, IC 95%: -1, 29) quando administrado com corticosteroides concomitantes. No GEMINI III, as taxas de remissão clínica na Semana 6 e na Semana 10 foram 18% (diferença de 3% em relação ao placebo, IC 95%: -7, 13) e 22% (diferença de 8% em relação ao placebo, IC 95%: -3, 19) quando administrado sem corticosteroides comparado a 20% (diferença de 11% em relação ao placebo, IC 95%: 2, 20) e 35% (diferença de 23% em relação ao placebo, IC 95%: 12, 33) respectivamente, quando administrado com corticosteroides concomitantes. Estes efeitos foram observados quer os imunomoduladores fossem ou não administrados concomitantemente.

As análises exploratórias fornecem dados adicionais das principais subpopulações estudadas. No GEMINI II, aproximadamente metade dos pacientes havia falhado anteriormente com tratamento com antagonistas de TNF-

α . Entre estes pacientes, 28% que estavam recebendo vedolizumabe a cada oito semanas, 27% recebendo vedolizumabe a cada quatro semanas e 13% recebendo placebo alcançaram remissão clínica na Semana 52. Melhora da resposta clínica foi alcançada em 29%, 38% e 21%, respectivamente, e remissão clínica livre de corticosteroides foi alcançada em 24%, 16% e 0%, respectivamente.

No GEMINI II, os pacientes que falharam em demonstrar resposta na Semana 6 foram mantidos no estudo e

receberam vedolizumabe a cada quatro semanas. Melhora da resposta clínica foi observada na Semana 10 e

Semana 14 para proporções maiores de pacientes tratados com vedolizumabe (16% e 22%, respectivamente) comparado com os pacientes tratados com placebo (7% e 12%, respectivamente). Não houve diferença clinicamente significativa na remissão clínica entre os grupos de tratamento nestes tempos. As análises da remissão clínica da Semana 52 em pacientes que não haviam respondido ao tratamento na Semana 6, mas que alcançaram resposta na Semana 10 ou Semana 14, indicam que os pacientes com doença de *Crohn* que não apresentam resposta podem se beneficiar de uma dose de vedolizumabe na Semana 10.

Os pacientes que apresentavam perda da resposta ao vedolizumabe quando tratados a cada oito semanas no GEMINI II, podiam entrar no estudo aberto de extensão e receberam vedolizumabe a

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

cada quatro semanas. Nestes pacientes foi observada remissão clínica em 23% dos pacientes na Semana 28 e 32% dos pacientes na Semana 52.

Os pacientes que alcançaram resposta clínica depois de receber vedolizumabe na Semana 0 e 2 e que foram randomizados para placebo (por 6 a 52 semanas) e perderam a resposta podiam entrar no estudo aberto de extensão e receber vedolizumabe a cada quatro semanas. Nestes pacientes, a remissão clínica foi alcançada em 46% dos pacientes em 28 semanas e 41% dos pacientes em 52 semanas. Neste estudo aberto de extensão, remissão clínica e resposta clínica foram observadas nos pacientes por até 348 semanas.

As análises exploratórias mostraram melhora clinicamente significativa para os grupos do vedolizumabe a cada quatro semanas e a cada oito semanas no GEMINI II e a melhora foi significativamente maior em comparação ao grupo placebo, do momento basal para a Semana 52, nos escores do EQ-5D e EQ-5D VAS, no escore total do IBDQ e nas subescalas do IBDQ de sintomas intestinais e função sistêmica.

Referências Bibliográficas

Feagan BG, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):699-710.

Feagan BG, et al. Efficacy of Vedolizumab Induction and Maintenance Therapy in Patients With Ulcerative Colitis, Regardless of Prior Exposure to Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb;15(2):229-239.

Sands BE, Shafran I, Farraye FA, et al. Sa1272 Efficacy and Safety of Retreatment With Vedolizumab in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;148(4, Supplement 1):S-278.

Feagan, B. et al. P501 Effects of continued vedolizumab therapy for ulcerative colitis in week 6 induction therapy nonresponders. *J Crohns Colitis*, n. 8, p. S276-S277, 2014.

Sands BE, et al P-098 Effects of Increased Vedolizumab Dosing Frequency on Clinical Remission and Response in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, v. 20, n. suppl_1, p. S67-S67, 2014.

Loftus EV Jr, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):400411.

Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-21

Sands BE, 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):618-27.

Colombel JF, et al. Efficacy of Vedolizumab With Concomitant Corticosteroid or Immunomodulator Use in Patients With Crohn's Disease From GEMINI 2 Sa1270. *AGA Abstracts*. *Gastroenterology*. 2015 April;148(4):S277.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Sands BE et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease in Patients Naïve to or Who Have Failed Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2017 Jan;23(1):97-106.

Sandborn, WJ et al. P497 Efficacy of continued vedolizumab therapy in patients with Crohn's disease who did not respond to vedolizumab induction therapy at week 6. *Journal of Crohn's and Colitis*, n. 8, p. S274-S275, 2014.

Colombel JF, et al. Efficacy of Vedolizumab With Concomitant Corticosteroid or Immunomodulator Use in Patients With Crohn's Disease From GEMINI 2 Sa1270. *AGA Abstracts*. *Gastroenterology*. 2015 April;148(4):S277

Rosario M et al. Exposure–efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Aug 1;11(8):921-929. Vermeire S, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Apr 1;11(4):412-424.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: imunossupressores, imunossupressores seletivos.

Código ATC: L04AA33

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: O vedolizumabe é um medicamento biológico imunossupressor seletivo para o intestino. É um 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-1 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. O vedolizumabe não se liga nem inibe a função das integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha E\beta 7$.

A integrina $\alpha 4\beta 7$ é expressa em um subconjunto discreto de linfócitos T auxiliares de memória, os quais migram, de preferência, para o trato gastrointestinal e causam uma inflamação que é característica da Colite Ulcerativa e da Doença de *Crohn*, que são condições inflamatórias crônicas, imunologicamente mediadas, do trato gastrointestinal. O vedolizumabe reduz a inflamação gastrointestinal em pacientes com Colite Ulcerativa e com Doença de Crohn. A inibição da interação da $\alpha 4\beta 7$ com a MAdCAM-1 pelo vedolizumabe impede a transmigração dos linfócitos T auxiliares de memória alojados no intestino através do endotélio vascular para o tecido do parênquima em primatas não humanos e induziu um aumento reversível de 3 vezes destas células no sangue periférico. O precursor murino do vedolizumabe aliviou a inflamação gastrointestinal em sagui cabeçade-algodão com colite, um modelo de Colite Ulcerativa.

Em indivíduos saudáveis, pacientes com Colite Ulcerativa ou pacientes com Doença de *Crohn*, o vedolizumabe não aumenta os neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfócitos B e linfócitos T

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

citotóxicos e auxiliares (*helper*), linfócitos T auxiliares de memória totais, monócitos ou células matadoras naturais (*natural killer*), no sangue periférico, sem observação de leucocitose. O vedolizumabe não afetou a vigilância imunológica e a inflamação do sistema nervoso central em encefalomielite autoimune experimental em primatas não humanos, um modelo de esclerose múltipla. O vedolizumabe não afetou as respostas imunológicas ao desafio antigênico na derme e no músculo (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Por outro lado, o vedolizumabe inibiu uma resposta imunológica a um desafio antigênico gastrointestinal em voluntários humanos saudáveis (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos com vedolizumabe, em doses variando de 2 a 10 mg/kg, >95% de saturação dos receptores de $\alpha 4\beta 7$ em subgrupos de linfócitos circulantes envolvidos na vigilância imunológica do intestino foi observada em pacientes.

O vedolizumabe não afetou o tráfego de CD4+ e CD8+ para o sistema nervoso central, conforme evidenciado pela ausência de variação na razão de CD4+/CD8+ no líquido cefalorraquidiano antes e depois da administração do vedolizumabe em voluntários humanos saudáveis. Estes dados são consistentes com investigações em primatas não humanos, que não detectaram efeitos na vigilância imunológica do sistema nervoso central.

- Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de dose única e doses múltiplas de vedolizumabe foi estudada em indivíduos saudáveis e em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn* moderadamente a gravemente ativas.

Absorção

Em pacientes que receberam 300 mg de vedolizumabe na forma de infusão intravenosa de 30 minutos nas Semanas 0 e 2, as concentrações séricas mínimas na Semana 6 foram 27,9 mcg/mL (DP \pm 15,51) em Colite Ulcerativa e 26,8 mcg/mL (DP \pm 17,45) em Doença de *Crohn*. Com início na Semana 6, os pacientes receberam 300 mg de vedolizumabe a cada oito ou quatro semanas. Em pacientes com Colite Ulcerativa, as concentrações séricas mínimas médias no estado de equilíbrio foram 11,2 mcg/mL (DP \pm 7,24) e 38,3 mcg/mL (DP \pm 24,43), respectivamente. Nos pacientes com Doença de *Crohn* as concentrações séricas mínimas médias no estado de equilíbrio foram 13,0 mcg/mL (DP \pm 9,08) e 34,8 mcg/mL (DP \pm 22,55), respectivamente.

Distribuição

As análises da farmacocinética da população indicam que o volume de distribuição do vedolizumabe é aproximadamente 5 L. A ligação do vedolizumabe às proteínas plasmáticas não foi avaliada. O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal terapêutico e sua ligação às proteínas plasmáticas não é esperada.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

O vedolizumabe não cruza a barreira hematoencefálica após a administração intravenosa. O vedolizumabe na dose de 450 mg por via intravenosa, não foi detectado no líquido cerebrospinal de indivíduos saudáveis.

Eliminação e excreção

As análises da farmacocinética da população indicam que o vedolizumabe tem depuração total do organismo de aproximadamente 0,157 L/dia e meia-vida sérica de 25 dias. A via exata de eliminação do vedolizumabe não é conhecida. As análises da farmacocinética da população sugerem que albumina baixa, maior peso corporal, tratamento anterior com medicações anti-TNF- α e presença de anticorpo antivedolizumabe podem aumentar a depuração do vedolizumabe, a magnitude de seus efeitos não é considerada clinicamente relevante.

Linearidade

O vedolizumabe exibiu farmacocinética linear em concentrações séricas acima de 1 mcg/mL.

Populações especiais

A idade não tem impacto na depuração do vedolizumabe em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn*, com base nas análises da farmacocinética da população. Não foram conduzidos estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência renal ou hepática na farmacocinética do vedolizumabe.

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados não clínicos não revelam nenhum risco especial para os seres humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, assim como em estudos da reprodução e de toxicologia do desenvolvimento.

Estudos de longo prazo de vedolizumabe em animais para avaliar o seu potencial carcinogênico não foram conduzidos pois não existem modelos farmacologicamente responsivos a anticorpos monoclonais. Em uma espécie farmacologicamente responsiva (macacos *cynomolgus*) não houve evidência de hiperplasia celular ou imunomodulação sistêmica que pudesse estar potencialmente associada com oncogênese em estudos de toxicologia de 13 semanas e 26 semanas. Além disso, não foram encontrados efeitos do vedolizumabe na taxa de proliferação ou citotoxicidade de uma linhagem de células tumorais humanas expressando a integrina $\alpha 4\beta 7$ *in vitro*.

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade com o vedolizumabe em animais. Não é possível tirar conclusões definitivas dos órgãos reprodutores masculinos no estudo de toxicidade de dose repetida, mas considerando a falta de ligação do vedolizumabe ao tecido reprodutor masculino no macaco e no homem, e a fertilidade masculina intacta observada no camundongo com a integrina $\beta 7$ desativada, não se espera que o vedolizumabe afete a fertilidade masculina.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

A administração do vedolizumabe em macacas cynomolgus grávidas durante a maior parte da gestação não resultou em evidência de efeitos na teratogenicidade, no desenvolvimento pré-natal ou pós-natal nos filhotes até 6 meses de idade. Níveis baixos (<300 mcg/L) de vedolizumabe foram detectados 28 dias após o parto no leite de 3 de 11 macacas cynomolgus tratadas com 100 mg/kg de vedolizumabe, administrado a cada duas semanas e não nos animais que receberam 10 mg/kg.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ENTYVIO é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao vedolizumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto.

ENTYVIO é contraindicado na presença de infecções ativas graves, tais como tuberculose, septicemia, citomegalovírus, listerioses e infecções oportunistas, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O vedolizumabe deve ser administrado por profissionais de saúde preparados para gerenciar reações de hipersensibilidade incluindo anafilaxia, caso ocorra. Todos os pacientes devem ser observados continuamente durante cada infusão e medidas de suporte médico devem estar disponíveis para uso imediato enquanto vedolizumabe é administrado. Para as duas primeiras infusões, eles devem ser observados para sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade aguda por aproximadamente duas horas após o término da infusão. Para todas as infusões subsequentes, os pacientes devem ser observados por aproximadamente uma hora após o término da infusão.

Reações relacionadas à infusão

Em estudos clínicos foram relatadas reações relacionadas à infusão e reações de hipersensibilidade, sendo a maioria delas de gravidade leve a moderada (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Se ocorrer uma reação grave relacionada à infusão, reação anafilática, ou outra reação grave, a administração de ENTYVIO deve ser interrompida imediatamente e tratamento apropriado deve ser iniciado (por exemplo, epinefrina e anti-histamínicos) (veja CONTRAINDICAÇÕES).

Se ocorrer uma reação leve a moderada à infusão, a velocidade da infusão pode ser diminuída ou a infusão pode ser interrompida e tratamento apropriado pode ser iniciado (por exemplo, epinefrina e anti-histamínicos). Uma vez que a reação leve ou moderada à infusão tenha se resolvido, a infusão pode ser continuada. Os médicos devem considerar o tratamento prévio (por exemplo, com anti-histamínicos, hidrocortisona e/ou paracetamol) antes da próxima infusão para pacientes com história de reação leve a moderada à infusão com vedolizumabe, a fim de minimizar os riscos (veja REAÇÕES ADVERSAS).

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Infecções

O vedolizumabe é um antagonista de integrina seletivo para o intestino, sem nenhuma atividade imunossupressora sistêmica identificada (veja PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS).

Os médicos devem estar cientes do potencial aumento do risco de infecções oportunistas ou infecções para as quais o intestino é uma barreira de defesa (veja REAÇÕES ADVERSAS). O tratamento com ENTYVIO não deve ser iniciado em pacientes com infecções ativas graves, como tuberculose, sepse, citomegalovírus, listeriose e infecções oportunistas, até que as infecções sejam controladas, e os médicos devem considerar a suspensão do tratamento em pacientes que desenvolvem uma infecção grave durante o tratamento crônico com ENTYVIO. Cautela deve ser exercida ao considerar o uso do vedolizumabe em pacientes com uma infecção crônica grave controlada ou história de infecções graves recorrentes. Os pacientes devem ser monitorados de perto para a presença de infecções antes, durante e após o tratamento. ENTYVIO é contraindicado em pacientes com tuberculose ativa (veja CONTRAINDICAÇÕES). Antes de iniciar o tratamento com vedolizumabe, os pacientes devem ser submetidos ao teste para tuberculose de acordo com as práticas locais. Se tuberculose latente for diagnosticada, iniciar o tratamento apropriado da tuberculose de acordo com as recomendações locais, antes de iniciar o vedolizumabe. Em pacientes diagnosticados com tuberculose durante o tratamento com vedolizumabe, suspender o vedolizumabe até que a infecção por tuberculose tenha se resolvido.

Alguns antagonistas de integrina e alguns agentes imunossupressores sistêmicos foram associados com leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), que é uma infecção oportunista rara e frequentemente fatal causada pelo vírus John Cunningham (JC). Ao se ligar à integrina $\alpha 4\beta 7$ expressada em linfócitos alojados no intestino, o vedolizumabe exerce um efeito imunossupressor específico para o intestino. Nenhum efeito imunossupressor sistêmico foi notado em indivíduos saudáveis.

Os profissionais de saúde devem monitorar os pacientes em tratamento com vedolizumabe para quaisquer sinais e sintomas neurológicos novos ou agravamento destes sinais e sintomas, considerar o encaminhamento para um neurologista se isto ocorrer. Se houver suspeita de LMP, o tratamento com vedolizumabe deve ser suspenso; se o diagnóstico for confirmado, o tratamento deve ser interrompido permanentemente.

Os sinais e sintomas típicos associados com LMP são diversos, progridem ao longo de dias a semanas e incluem fraqueza progressiva em um lado do corpo, inépcia dos membros, problemas de visão e alterações no pensamento, memória e orientação levando à confusão e alterações de personalidade. A progressão dos déficits usualmente leva à morte ou incapacidade grave ao longo de semanas ou meses.

Neoplasias malignas

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

O risco de neoplasias malignas está aumentado em pacientes com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn*. Medicamentos imunomoduladores podem aumentar o risco de neoplasias malignas (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Uso anterior e concomitante de produtos biológicos

Não há dados disponíveis de estudos clínicos do vedolizumabe para pacientes previamente tratados com natalizumabe ou rituximabe.

Os pacientes previamente expostos ao natalizumabe devem esperar normalmente 12 semanas, no mínimo, antes de iniciar o tratamento com ENTYVIO, exceto se indicado de outra forma em função da condição clínica do paciente.

Não há dados de estudos clínicos do uso concomitante de vedolizumabe com imunossupressores biológicos. Portanto, o uso de ENTYVIO em tais pacientes não é recomendado.

Vacinas vivas e orais

Recomenda-se que todos os pacientes tenham suas imunizações atualizadas, de acordo com as orientações para imunização vigentes, antes de iniciar o tratamento com ENTYVIO. Os pacientes que estão recebendo tratamento com vedolizumabe podem continuar a receber vacinas não vivas (por exemplo, subunidade ou vacina inativada). Não há dados sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em pacientes que estão recebendo vedolizumabe. A administração da vacina contra influenza deve ser injetável, em linha com a prática clínica de rotina. Outras vacinas vivas podem ser administradas concomitantemente com o vedolizumabe apenas se os benefícios superarem claramente os riscos.

Em um estudo controlado por placebo em voluntários saudáveis, uma dose única de 750 mg de vedolizumabe não diminuiu as taxas de imunidade protetora para o vírus da hepatite B em indivíduos que foram vacinados por via intramuscular com três doses de antígeno de superfície da hepatite B recombinante. Os indivíduos expostos ao vedolizumabe apresentaram taxas menores de soroconversão após receber uma vacina oral, morta, contra cólera. O impacto em outras vacinas injetáveis, orais e nasais é desconhecido.

Indução de remissão na Doença de *Crohn*

A indução da remissão na Doença de *Crohn* pode demorar até 14 semanas em alguns pacientes. As razões para isto não são totalmente conhecidas e estão relacionadas, possivelmente, ao mecanismo de ação. Isto deve ser levado em consideração, particularmente em pacientes com doença ativa grave no momento basal, não tratados anteriormente com antagonistas de TNF- α (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

As análises exploratórias de subgrupos dos estudos clínicos em Doença de *Crohn* sugeriram que o vedolizumabe, administrado em pacientes sem tratamento concomitante com corticosteroides, pode ser menos efetivo para a indução de remissão na Doença de *Crohn* do que naqueles

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

pacientes que já estão recebendo corticosteroides concomitantes (independente do uso concomitante de imunomoduladores; veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria B de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

- Mulheres em idade fértil

As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos adequados para evitar a gravidez e o seu uso deve ser mantido durante pelo menos 18 semanas após o último tratamento com ENTYVIO.

- Gravidez

Os dados sobre o uso do vedolizumabe durante a gravidez são limitados. Não há estudos com vedolizumabe em mulheres grávidas.

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com relação à toxicidade para a reprodução com a administração intravenosa de vedolizumabe a coelhos e macacos. (veja DADOS PRÉCLÍNICOS DE SEGURANÇA).

ENTYVIO só deve ser usado durante a gravidez se os benefícios superarem claramente qualquer risco potencial para a mãe e o feto.

- Lactação

Vedolizumabe foi detectado no leite humano. O efeito do vedolizumabe em lactentes é desconhecido. Em um estudo de lactação apenas com leite, que avaliou a concentração de vedolizumabe no leite materno de mulheres lactantes com colite ulcerativa ativa ou doença de Crohn recebendo vedolizumabe, a concentração de vedolizumabe no leite materno foi de aproximadamente 0,4% a 2,2% da concentração sérica materna obtida em estudos históricos de vedolizumabe. A dose diária média estimada de vedolizumabe ingerida pelo lactente foi de 0,02 mg/kg/dia, a qual é, aproximadamente 21% da dose diária média materna ajustada ao peso corporal. O uso de vedolizumabe em mulheres em lactação deve levar em conta o benefício da terapia para a mãe e os riscos potenciais para a criança lactente.

- Fertilidade

Não há dados sobre os efeitos do vedolizumabe na fertilidade humana. Os efeitos sobre a fertilidade masculina e feminina não foram avaliados formalmente em estudos em animais (veja DADOS PRÉ-CLÍNICOS DE SEGURANÇA).

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

ENTYVIO pode ter uma influência mínima na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas, uma vez que tontura foi relatada em um número pequeno de pacientes.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação.

O vedolizumabe foi estudado em pacientes adultos com Colite Ulcerativa e Doença de *Crohn* com administração concomitante de corticosteroides, imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato) e aminosalicilatos. As análises da farmacocinética da população sugerem que a administração concomitante de tais agentes não teve efeito clinicamente significativo na farmacocinética do vedolizumabe. O efeito do vedolizumabe na farmacocinética dos medicamentos comumente coadministrados não foi estudado.

Vacinações

As vacinas vivas, em particular vacinas vivas orais, devem ser usadas com cautela durante o tratamento com ENTYVIO (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Proteger da luz.

ENTYVIO pó liofilizado para solução injetável tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após o preparo, a solução reconstituída e diluída deve ser utilizada imediatamente. Se isto não for possível, a solução pode ser armazenada por até 24 horas incluindo até 12 horas em temperatura de 20-25°C e o tempo restante em temperatura de 2°C-8°C. Não congelar a solução reconstituída ou diluída.

O pó liofilizado para solução injetável é um pó branco a quase branco para solução para infusão que deve ser reconstituído e diluído antes da administração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com ENTYVIO deve ser iniciado e supervisionado por profissionais da saúde experientes no diagnóstico e no tratamento da Colite Ulcerativa ou da Doença de *Crohn*.

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

ENTYVIO deve ser administrado apenas por via intravenosa, após ser reconstituído e diluído. A infusão intravenosa deve ser administrada durante 30 minutos de duração. Não administrar por injeção intravenosa ou injeção em bolus. O pó liofilizado do vedolizumabe deve ser reconstituído em água estéril para injeção e diluído em 250 mL de solução de 0,9% de cloreto de sódio antes da administração. Após a conclusão da infusão, lavar com 30 mL de 0,9% de solução de cloreto de sódio. Os pacientes devem ser monitorados durante e após a infusão

(veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Após a reconstituição cada mL de ENTYVIO contém 60 mg de vedolizumabe.

Instruções para a reconstituição e a infusão

1. Usar técnicas assépticas ao preparar a solução de ENTYVIO para a infusão intravenosa.
2. Remover a tampa flip-off do frasco e passar um algodão embebido em álcool na tampa de borracha. Reconstituir o produto com 4,8 mL de água para injeção estéril em temperatura ambiente (20-25°C), usando uma seringa com agulha de calibre 21-25.
3. Inserir a agulha no centro do batoque e direcionar o jato de líquido para a parede do frasco a fim de evitar a formação excessiva de espuma.
4. Girar o frasco cuidadosamente durante pelo menos 15 segundos. Não agitar vigorosamente ou inverter o frasco.
5. Deixar o frasco em repouso por até 20 minutos em temperatura ambiente (20-25°C) a fim de permitir a reconstituição e deixar a espuma assentar. O frasco pode ser girado e inspecionado quanto à dissolução durante este tempo. Se a dissolução não estiver completa depois de 20 minutos, aguardar mais 10 minutos para dissolução. Não use se o medicamento não se dissolver dentro de 30 minutos.
6. Inspeccionar a solução reconstituída visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da diluição. A solução deve ser límpida ou opalescente, incolor a amarelo claro e livre de partículas visíveis. A solução reconstituída com cor não característica ou contendo partículas não deve ser administrada.
7. Uma vez dissolvida, inverter o frasco cuidadosamente três vezes.
8. Imediatamente aspirar 5 mL (300 mg) do ENTYVIO reconstituído usando uma seringa de calibre 2125.
9. Adicionar 5 mL (300 mg) do ENTYVIO reconstituído em bolsa de infusão contendo 250 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% estéril e misturar cuidadosamente (os 5 mL da solução de cloreto de sódio 0,9% não devem ser retirados da bolsa de infusão antes da adição do ENTYVIO). Não adicionar outros medicamentos à solução de infusão preparada ou ao equipo de infusão intravenosa. Administrar a solução para infusão durante 30 minutos.

ENTYVIO não contém conservantes. Uma vez reconstituído, a solução para infusão deve ser usada o quanto antes.

Estabilidade da solução reconstituída de vedolizumabe no frasco para injetáveis:

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

A estabilidade durante a utilização da solução reconstituída no frasco-ampola foi demonstrada durante 8 horas a 2°C-8°C.

Estabilidade da solução diluída de vedolizumabe em solução de cloreto de sódio a 0,9%:

A estabilidade em uso da solução diluída em solução de cloreto de sódio a 0,9% na bolsa da bomba de infusão foi demonstrada por 12 horas a 20°C-25°C ou 24 horas a 2°C-8°C.

A estabilidade em uso combinada do vedolizumabe no frasco-ampola e na bolsa da bomba de infusão com solução de cloreto de sódio a 0,9% contempla um total de 12 horas a 20°C-25°C ou 24 horas a 2°C-8°C. Um período de 24 horas pode incluir até 8 horas de armazenamento a 2°C-8°C para a solução reconstituída no frascoampola e até 12 horas de armazenamento a 20°C-25°C para a solução diluída na bolsa da bomba de infusão; entretanto, a bolsa da bomba de infusão deve ser armazenada no refrigerador (2°C-8°C) pelo resto do período de 24 horas.

Dessa forma, os cuidados de conservação são resumidos na tabela abaixo:

Cuidados de conservação		
	2°C-8°C	20°C-25°C
Solução reconstituída no frasco-ampola	8 horas	Não armazenar ¹
Solução diluída em cloreto de sódio 0,9%	24 horas ^{2,3}	12 horas ²

¹ Até 30 minutos são permitidos para reconstituição.

² Esse período assume que a solução reconstituída é imediatamente diluída em cloreto de sódio 0,9% e mantida somente na bolsa da bomba de infusão. Qualquer período que a solução reconstituída for mantida no frascoampola deve ser subtraído do período permitido de permanência total para a solução diluída na bolsa da bomba de infusão.

³ Esse período pode incluir até 12 horas a 20°C-25°C.

Não congelar a solução reconstituída ou diluída.

Não guardar qualquer quantidade não utilizada da solução para infusão para reutilização.

Cada frasco contém somente uma dose.

Qualquer material ou resíduos não utilizados devem ser descartados de acordo com os procedimentos locais.

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

POSOLOGIA

- Colite Ulcerativa

A dose recomendada é 300 mg de ENTYVIO, administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas.

O tratamento de pacientes com Colite Ulcerativa deve ser descontinuado se não houver evidência de benefício terapêutico até a Semana 14 (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Alguns pacientes que experimentaram redução da resposta podem se beneficiar de um aumento na frequência do tratamento para 300 mg de ENTYVIO a cada quatro semanas.

Em pacientes que responderem ao tratamento com ENTYVIO, o uso de corticosteroides pode ser reduzido e/ou interrompido a critério médico.

Reinício do tratamento

Se o tratamento for interrompido e houver necessidade de reiniciar o tratamento com ENTYVIO, a administração a cada 4 semanas pode ser considerada (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA). Em estudos clínicos o período de interrupção do tratamento se estendeu por até um ano. A eficácia foi recuperada com o reinício do tratamento, sem nenhum aumento evidente dos eventos adversos ou das reações relacionadas à infusão (veja REAÇÕES ADVERSAS).

- Doença de Crohn

A dose recomendada é 300 mg de ENTYVIO, administrada por infusão intravenosa nas Semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas.

Os pacientes com Doença de Crohn que não apresentarem resposta podem se beneficiar de uma dose de ENTYVIO na Semana 10 (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Nos pacientes que responderem, continuar o tratamento a cada oito semanas a partir da Semana 14. O tratamento de pacientes com Doença de Crohn deve ser descontinuado se não houver evidência de benefício terapêutico até a Semana 14 (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Alguns pacientes que experimentaram redução da resposta podem se beneficiar de um aumento na frequência do tratamento para 300 mg de ENTYVIO a cada quatro semanas.

Em pacientes que responderem ao tratamento com ENTYVIO, o uso de corticosteroides pode ser reduzido e/ou interrompido a critério médico.

Reinício do tratamento

Se o tratamento for interrompido e houver necessidade de reiniciar o tratamento com ENTYVIO, a administração a cada 4 semanas pode ser considerada (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA). Em

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

estudos clínicos o período de interrupção do tratamento se estendeu por até um ano. A eficácia foi recuperada com o reinício do tratamento, sem nenhum aumento evidente dos eventos adversos ou das reações relacionadas à infusão (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Pacientes pediátricos

A segurança e a eficácia do vedolizumabe não foram estabelecidas em crianças com idade de 0 a 17 anos. Não há dados disponíveis.

Pacientes idosos

Não é necessário ajustar a dose para pacientes idosos. As análises da farmacocinética da população não mostraram efeito da idade (veja PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Pacientes com comprometimento renal ou hepático

ENTYVIO não foi estudado nestas populações de pacientes e, portanto, não é possível recomendar uma dose.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

O vedolizumabe foi estudado em três estudos clínicos placebo-controlados em pacientes com Colite Ulcerativa (GEMINI I) ou Doença de *Crohn* (GEMINI II e III). Em dois estudos controlados (GEMINI I e II), envolvendo 1434 pacientes que receberam 300 mg de vedolizumabe na Semana 0, Semana 2 e depois a cada oito semanas ou a cada quatro semanas por até 52 semanas e 297 pacientes que receberam placebo por até 52 semanas, foram relatados eventos adversos em 84% dos pacientes tratados com vedolizumabe e 78% dos pacientes tratados com placebo. Ao longo de 52 semanas, 19% dos pacientes tratados com vedolizumabe experimentaram eventos adversos graves comparado a 13% dos pacientes tratados com placebo. Taxas similares de eventos adversos foram observadas nos grupos tratados a cada oito semanas e a cada quatro semanas nos estudos clínicos de fase 3. A proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos foi de 9% para os pacientes tratados com vedolizumabe e 10% para os pacientes tratados com placebo. Nos estudos combinados do GEMINI I e II, as reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos pacientes foram náusea, nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, artralgia, febre, fadiga, cefaleia, tosse. Reações relacionadas à infusão foram relatadas em 4% dos pacientes que estavam recebendo vedolizumabe.

No estudo de indução GEMINI III, mais curto (10 semanas), placebo-controlado, os tipos de reações adversas relatadas foram semelhantes, mas ocorreram com frequência menor do que nos estudos mais longos de 52 semanas.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

Outros 279 pacientes foram tratados com vedolizumabe na Semana 0 e Semana 2 e, então, com placebo por até 52 semanas. Oitenta e quatro por cento (84%) destes pacientes apresentaram eventos adversos e 15% apresentaram eventos adversos graves.

Os pacientes (n=1822) incluídos anteriormente nos estudos de fase 2 ou 3 do vedolizumabe eram elegíveis para inclusão em um estudo aberto em andamento e receberam 300 mg de vedolizumabe a cada quatro semanas.

Lista tabulada de reações adversas

A lista de reações adversas a seguir é baseada na experiência de estudos clínicos.

Reação muito comum (>1/10): nasofaringite, cefaleia, artralgia.

Reação comum (>1/100 e <1/10): dor nas extremidades, bronquite, gastroenterite, infecção do trato respiratório superior, influenza, sinusite, faringite; parestesia; hipertensão; dor na orofaringe, congestão nasal, tosse; abscesso anal, fissura anal, náusea, dispepsia, constipação, distensão abdominal, flatulência, hemorroidas; erupção cutânea, prurido, eczema, eritema, suores noturnos, acne; espasmos musculares, lombalgia, fraqueza muscular, fadiga; febre.

Reação incomum (>1/1000 e <1/100): infecção do trato respiratório, candidíase vulvovaginal, candidíase oral; foliculite; reação no local da infusão (incluindo dor no local e irritação no local), reação relacionada à infusão (calafrios, sensação de frio).

Descrição de reações adversas selecionadas

- Reações relacionadas à infusão

Nos estudos controlados GEMINI I e II, 4% dos pacientes tratados com vedolizumabe e 3% dos pacientes tratados com placebo apresentaram um evento adverso definido pelo investigador como reação relacionada à infusão (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Nenhum evento adverso específico de reação relacionada à infusão ocorreu a uma taxa superior a 1%. A maioria das reações relacionadas à infusão foi de intensidade leve ou moderada e <1% resultou em interrupção do tratamento do estudo. 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. Entre os pacientes que tiveram reações relacionadas à infusão, aqueles que receberam vedolizumabe tiveram mais reações nas primeiras duas horas comparados aos pacientes que receberam placebo e tiveram reações relacionadas à infusão. 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.

Um evento adverso grave de reação relacionada à infusão foi relatado em um paciente com Doença de *Crohn* durante a segunda infusão (os sintomas relatados foram dispneia, broncoespasmo, urticária, rubor, erupção cutânea e aumento da pressão arterial e da frequência

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.

cardíaca) e foi controlado com sucesso com a interrupção da infusão e tratamento com anti-histamínicos e hidrocortisona IV. Em pacientes que receberam vedolizumabe nas Semanas 0 e 2, seguido por placebo, não foi observado aumento na taxa de reações relacionadas à infusão com o reinício do tratamento com vedolizumabe após a perda da resposta.

- Infecções

Nos estudos controlados GEMINI I e II, a taxa de infecção foi 0,85 por paciente-ano nos pacientes tratados com vedolizumabe e 0,70 por paciente-ano nos pacientes tratados com placebo. As infecções consistiram principalmente de nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, sinusite e infecções do trato urinário. A maioria dos pacientes continuou o vedolizumabe após a resolução da infecção.

Nos estudos controlados GEMINI I e II, a taxa de infecções graves foi 0,07 por paciente-ano nos pacientes tratados com vedolizumabe e 0,06 por paciente-ano nos pacientes tratados com placebo. Não houve aumento significativo na taxa de infecções graves com o tempo.

Nos estudos controlados e abertos do vedolizumabe em adultos foram relatadas infecções graves, que incluíram tuberculose, septicemia (algumas fatais), septicemia por *Salmonella*, meningite por *Listeria* e colite por citomegalovírus.

Em estudos clínicos, a taxa de infecções em pacientes tratados com vedolizumabe com IMC de 30 kg/m² e acima foi maior do que naqueles com IMC inferior a 30 kg/m².

- Imunogenicidade

Nos estudos controlados GEMINI I e II, o vedolizumabe mostrou uma taxa de imunogenicidade de 4% (56 de 1434 pacientes que receberam tratamento contínuo com vedolizumabe foram positivos para anticorpo antivedolizumabe em algum momento durante o tratamento). Nove de 56 pacientes foram persistentemente positivos (positivo para anticorpo antivedolizumabe em duas ou mais visitas do estudo) e 33 pacientes desenvolveram anticorpos neutralizantes antivedolizumabe.

A frequência do anticorpo antivedolizumabe detectado em pacientes 16 semanas após a última dose de vedolizumabe (aproximadamente cinco meias-vidas após a última dose) foi aproximadamente 10% no GEMINI

I e II.

Nos estudos controlados GEMINI I e II, 5% (3 de 61) dos pacientes que tiveram um evento adverso considerado pelo investigador como reação relacionada à infusão foram persistentemente positivos para anticorpo antivedolizumabe.

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.



No geral, não houve correlação aparente do desenvolvimento de anticorpo antivedolizumabe com a resposta clínica ou os eventos adversos. Entretanto, o número de pacientes que desenvolveram anticorpos antivedolizumabe foi muito limitado para fazer uma avaliação definitiva.

- Neoplasias malignas

No geral, os resultados do programa clínico até o momento não sugerem um aumento do risco para neoplasias malignas com o tratamento com vedolizumabe. Entretanto, o número de neoplasias malignas era pequeno e a exposição a longo prazo foi limitada. As avaliações da segurança a longo prazo estão em andamento.

- Experiência Pós-comercialização

No contexto pós-comercialização foram identificados relatos de anafilaxia. A frequência de anafilaxia neste cenário é desconhecida.

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 eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Doses de até 10 mg/kg (aproximadamente 2,5 vezes a dose recomendada) foram administradas em estudos clínicos. Nos estudos clínicos não foi observada toxicidade limitante da dose.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS – 1.0639.0271

Farm. Resp: Alex Bernacchi

CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

Fabricado e embalado (emb. primária) por:

Hospira Inc.

McPherson – EUA

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.



Ou

Patheon Italia S.p.A,
Ferentino – Itália

Embalado (emb. secundária) por:

Delpharm Novara S.R.L.
Cerano – Itália

Ou

Takeda Austria GmbH
Linz – Áustria

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



ENT_0720_0321_VPS

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresso consentimento da Takeda.



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/01/2016	1214168/16-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2016	1214168/16-2	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2016	Inclusão inicial	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
09/09/2016	2266592/16-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	2266592/16-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2016	Dizeres legais	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da Takeda.



25/04/2018	0329817/18-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2017 25/04/2018	2308219/17- 4 0329817/18-5	70207 - MEDICAMENTOS – Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2018 25/04/2018	5.Advertências e Precauções Dizeres legais	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
------------	--------------	--	--------------------------	-------------------------------	---	--------------------------	--	-----	--

23/08/2018	0833687/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2018	0833687/18-3	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/08/2018	5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
------------	--------------	--	------------	--------------	---	------------	---	-----	--

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da Takeda.



13/01/2020	0115143/20-6	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2018 13/01/2020	1205029/18-6 0115143/20-6	1923 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão do local de fabricação do produto em sua embalagem primária 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2019 13/01/2020	9. Reações adversas Dizeres legais	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
09/03/2020	0715291/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	22/11/2019	3222711/19-6	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação	10/02/2020	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
04/06/2020	1770558/20-4	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC	21/11/2019	3222407/19-9 3222572/19-5	11343 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula Relacionada a	05/05/2020	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expreso consentimento da Takeda.



		60/12			Dados Clínicos				
12/08/2020	2688336/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2020	2688336/20-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/08/2020	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS
15/04/2021	xxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2021	xxxxxxx/xx-x	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 9. REAÇÕES ADVERSAS DIZERES LEGAIS	VPS	300 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD TRANS

CONFIDENCIAL

Este material tem informações confidenciais e sigilosas e não deve ser copiado, publicado ou compartilhado sem expresse consentimento da Takeda.