

**PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO DO GEDIIB FRENTE À CONSULTA PÚBLICA
CONITEC/SECTICS Nº 10/2025 - VEDOLIZUMABE PARA O TRATAMENTO
DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN ATIVA MODERADA-GRAVE ATIVA
APÓS FALHA, INTOLERÂNCIA OU CONTRAINDIÇÃO A UM ANTI – TNF.**

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

A DC caracteriza-se por uma inflamação transmural crônica no sistema digestório, que pode acometer da boca ao ânus de forma contínua ou salteada, com frequente comprometimento da região ileal ou ileocecal e com potencial de evoluir com complicações, como estenoses e fistulas (2).

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

Para a escolha apropriada da melhor abordagem terapêutica na Doença de Crohn (DC) é necessário considerar o grau de atividade clínica e endoscópica da doença, localização, extensão, impacto na qualidade de vida, presença de

manifestações extraintestinais ou complicações relacionadas à doença. Outros fatores essenciais na decisão sobre a terapia são: resposta prévia a algum tipo de tratamento, avaliação da eficácia dos fármacos disponíveis, seu perfil de segurança e potenciais efeitos adversos (2,6).

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

Tradicionalmente, o arsenal farmacológico para o tratamento da DC inclui os imunossupressores (ex., azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato), os corticosteroides (ex., prednisona, hidrocortisona, metilprednisolona, budesonida) e os antibióticos. Estas classes terapêuticas compõe o que é denominado de tratamento “convencional”, e não parece interferir na história da doença, apesar de melhorar a sintomatologia de muitos pacientes. (9–11).

Nos últimos 25 anos, observamos uma verdadeira revolução no tratamento da DC, com a introdução dos medicamentos biológicos (anticorpos monoclonais) (12,13). O primeiro grupo de medicamentos biológicos foi constituído pelos bloqueadores do Fator de Necrose Tumoral (TNF). Os anti-TNFs atualmente disponíveis para tratamento da DC são o infliximabe, o adalimumabe e o certolizumabe.

Posteriormente, o vedolizumabe também foi aprovado para o tratamento da DC moderada a grave. Este medicamento biológico atua de forma seletiva no intestino e consiste em um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1) antagonista do receptor de integrina α4β7, expressada preferencialmente em linfócitos T auxiliares de memória alojados no intestino. Sua seletividade foi desenvolvida visando evitar a ocorrência de eventos adveros sérios causados por outros antagonistas de

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

Outra característica relevante do vedolizumabe é sua baixa imunogenicidade, ou seja, ele não induz a produção de anticorpos contra a própria droga pelo sistema imunológico. Do ponto de vista da eficácia, ao compararmos com os anti-TNF, a baixa imunogenicidade é traduzida por persistência da ação do medicamento o que reflete no maior tempo de remissão. Isso ocorre porque há formação de anticorpos contra os anti-TNFs, o que gera taxa de perda de resposta de aproximadamente 20 a 30% ao ano. (6,14-17)

Os estudos pivotais que embasaram o registro de vedolizumabe pelas agencias reguladoras foram os estudos GEMINI II e GEMINI III (18). O estudo GEMINI II incluiu a coorte 1, com 368 pacientes com DC ativa (220 tratados com vedolizumabe, 148 com placebo) e uma coorte aberta (coorte 2) que incluiu 747 pacientes. Na semana 6 da terapia de indução, 14,5% dos pacientes recebendo vedolizumabe e 6,8% dos pacientes recebendo placebo na coorte 1 atingiram remissão clínica ($p=0,02$). Na coorte 2, 17,7% dos pacientes apresentaram remissão clínica e 34,4% apresentaram resposta clínica. As taxas de resposta e remissão clínica entre os pacientes virgens de biológicos foram 42,2% e 17,4% respectivamente. As taxas de remissão clínica na semana 52 foram 29,5% e 51,5% entre pacientes expostos e não expostos previamente aos agentes anti-TNF.

Diferente do estudo GEMINI II, o estudo GEMINI III almejou apenas definir dados de indução da remissão, principalmente em pacientes com falha prévia aos anti-TNF. A população geral foi constituída por 209 pacientes tratados com vedolizumabe, dos quais 158 falharam previamente à terapia anti-TNF e 207 tratados com placebo, dos quais 157 com falha prévia ao anti-TNF. Nesta população de pacientes predominantemente refratários, a diferença nas taxas de remissão clínica na semana 6 não foi estatisticamente significativa entre aqueles recebendo vedolizumabe (15,2%) e placebo (12,1% [p=0,433]). No entanto, quando observamos os dados da semana 10 vemos diferenças significativas e favoráveis ao vedolizumabe frente ao placebo, com taxas de remissão clínica de 29% vs 13% no grupo placebo. Estes dados sugerem a importância de se analisar resultados alcançados na semana 10 para definição de resposta (15) .

O estudo de Sands et al. (2017) acrescentou informações relevantes com relação à eficácia de vedolizumabe em pacientes expostos previamente ao anti-TNF de acordo com o tipo de falência. Através de uma análise post-hoc dos ensaios GEMINI 2 e 3, observou-se que, entre os pacientes que responderam ao tratamento na fase indução com vedolizumabe, 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). 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 (16).

A revisão sistemática conduzida por Hui, Samuel *et al.*, publicada na Cochrane Database of Systematic Reviews em 17 de julho de 2023, avaliou a eficácia e segurança do vedolizumabe na indução e manutenção da remissão em pacientes com doença de Crohn, incluindo uma população significativa de pacientes que falharam à terapia com anti-TNF. O vedolizumabe demonstrou eficácia em

pacientes que falharam ao anti-TNF em ambas as fases de indução e manutenção do tratamento (19).

Em revisão sistemática seguida de metanálise realizada por Singh e colaboradores em 2021, o vedolizumabe apresentou eficácia semelhante ao ustekinumabe na indução da remissão clínica (OR 1,57; IC 95% 0,80-3,06) e na indução da resposta clínica (OR 1,40; IC 95% 0,68-2,87) em pacientes com doença de Crohn moderada a grave. Além disso, ambos os medicamentos apresentaram perfis de segurança comparáveis, sem diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de eventos adversos graves ou infecções (20).

O estudo "The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate–Severe Crohn’s Disease: Results From the US VICTORY Consortium" avaliou a eficácia e segurança do vedolizumabe (VDZ) em pacientes com Doença de Crohn (DC) moderada a grave. Este estudo retrospectivo incluiu 212 pacientes, dentre os quais 90% haviam sido previamente expostos a antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF). Após um acompanhamento mediano de 39 semanas, as taxas cumulativas em 12 meses foram: remissão clínica: 35%, cicatrização mucosa: 63% remissão profunda (remissão clínica + cicatrização mucosa): 26% (21). O estudo "Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease" avaliou a eficácia a longo prazo do vedolizumabe em pacientes com Doença de Crohn, incluindo aqueles que não responderam previamente a antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF). Os resultados indicaram que os benefícios clínicos do vedolizumabe foram mantidos com o tratamento prolongado, independentemente da exposição prévia a anti-TNF (22).

Vale também ressaltar que várias análises de economia já evidenciaram que a terapia biológica é custo-efetiva para o tratamento da doença inflamatória intestinal. Permanece incerto se uma terapia é superior à outra em termos de custo-efetividade (23,24). Além disso, é sabido que o tratamento com medicamentos biológicos nitidamente foi um divisor de águas no tratamento das DII. Esse

tratamento comprovadamente provou ser eficaz na mudança da história das doenças, cicatrizando a mucosa, impedindo evolução para formas graves e diminuindo índices de cirurgias (25).

A otimização de dose com o vedolizumabe pode ser necessária, assim como ocorre com outros medicamentos biológicos, como infliximabe e adalimumabe (26).

De forma resumida, vemos como pontos relevantes e que embasam a incorporação do Vedolizumabe ao PCDT de Doença de Crohn:

1. Mecanismo de Ação Diferenciado e Seletivo

- O vedolizumabe atua de maneira seletiva no intestino, bloqueando a migração de leucócitos inflamatórios para o tecido intestinal por meio da inibição da ação da integrina $\alpha 4\beta 7$. Isso confere um perfil de segurança mais favorável em comparação com os anti-TNF, que têm ação sistêmica e estão associados a um maior risco de infecções oportunistas e neoplasias hematológicas.

2. Opção Terapêutica em Pacientes com Alto Risco de Infecções

- Pacientes com fatores de risco para infecções graves, como tuberculose latente, histórico de infecções recorrentes ou imunossupressão prolongada, podem se beneficiar do vedolizumabe, uma vez que ele não está associado ao aumento significativo de infecções sistêmicas, diferentemente dos anti-TNF.

3. Melhor Perfil de Segurança para Pacientes Idosos e com Comorbidades

- O vedolizumabe tem sido recomendado como uma opção terapêutica de primeira escolha em pacientes idosos (>60 anos) e em pacientes com múltiplas comorbidades, pois apresenta menor risco de eventos adversos

graves, como sepse e neoplasias, que são mais comuns com o uso prolongado de anti-TNF.

4. Persistência Terapêutica Maior em Relação aos Anti-TNF

- Estudos do mundo real demonstram que o vedolizumabe tem uma taxa de persistência terapêutica maior em comparação com os anti-TNFs. Isso significa que os pacientes permanecem por mais tempo em tratamento sem necessidade de troca de terapia devido à perda de resposta secundária, um problema comum com os anti-TNF.

5. Resgate Terapêutico Após Falha ao Anti-TNF

- Pacientes que falham ao tratamento com um primeiro anti-TNF apresentam uma taxa de resposta reduzida ao uso de um segundo anti-TNF. O vedolizumabe oferece um mecanismo de ação alternativo, proporcionando uma opção terapêutica eficaz para esse grupo de pacientes.

6. Eficácia Comprovada em Estudos Clínicos e do Mundo Real

- Estudos como o GEMINI II e III, além de diversas análises do mundo real, demonstraram que o vedolizumabe é uma opção eficaz para pacientes com falha ao anti-TNF, com taxas significativas de remissão clínica e cicatrização da mucosa.

7. Potencial para Redução de Custos com Internações e Cirurgias

- A introdução de terapias biológicas, incluindo o vedolizumabe, tem sido associada à redução da necessidade de hospitalizações e cirurgias para pacientes com doença de Crohn. Isso pode resultar em economia para o sistema de saúde no longo prazo.

8. Papel no Algoritmo Terapêutico Atual das Doenças Inflamatórias Intestinais

- Diretrizes nacionais e internacionais, como as do **GEDIIB (Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite)**, ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) e da AGA (American Gastroenterological Association), já reconhecem o vedolizumabe como uma opção terapêutica válida para pacientes com falha ao anti-TNF, reforçando sua importância na prática clínica.

Diante do exposto, observa-se que a terapia biológica com vedolizumabe mostrou-se segura e eficaz tanto em pacientes virgens de terapia biológica quanto em pacientes falhados à terapia com agentes anti TNF. E será mais uma opção terapêutica para pacientes com doença de Crohn falhados ou intolerantes ao tratamento com um anti-TNF. Desta forma, esta entidade médica se manifesta favorável à incorporação desta terapia entre os medicamentos disponibilizados para pacientes com DC moderada a grave, falhados ou intolerantes a terapia biológica com um anti-TNF.

Referências:

1. Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., Peyrin-Biroulet, L. & Colombel, J. F. Ulcerative colitis. *The Lancet* 389, 1756–1770 (2017).
2. Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F. & Peyrin-Biroulet, L. Crohn's disease. *Lancet* 6736, 1–15 (2016).
3. Sandborn, W. J. et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis* 8, 927–935 (2014).
4. Van Assche, G., Vermeire, S. & Rutgeerts, P. The potential for disease modification in Crohn's disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 7, 79–85 (2010).

5. Langholz, E. Current trends in inflammatory bowel disease: the natural history. *Therap. Adv. Gastroenterol.* 3, 77–86 (2010).
6. Gomollón, F. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management on behalf of ECCO. *J. Crohn's Colitis* 1–23 (2016). doi:10.1093/ecco-jcc/jlw168.
7. Peyrin-Biroulet, L. et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-toTarget. *Am. J. Gastroenterol.* 110, 1324–1338 (2015).
8. Baert, F. et al. Mucosal Healing Predicts Sustained Clinical Remission in Patients With Early-Stage Crohn's Disease. *Gastroenterology* 138, 463–468 (2010).
9. Sandborn, W. J. Crohn's disease evaluation and treatment: Clinical decision tool. *Gastroenterology* 147, 702–703 (2014).
10. De Azevedo, M. F. C., De Sousa Carlos, A., Milani, L. R., Oba, J. & Cintra Damião, A. O. M. Doença inflamatória intestinal. *Rev. Bras. Med.* 71, (2014).
11. Cosnes, J. et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 8, 244–250 (2002).
12. Ungar, B. & Kopylov, U. Advances in the development of new biologics in inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology* 29, 243–248 (2016).
13. Löwenberg, M. & D'Haens, G. Next-Generation Therapeutics for IBD. *Current Gastroenterology Reports* 17, (2015).
14. Sands, B. E. et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 147, 618-627.e3 (2014).
15. Sands, B. E. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor

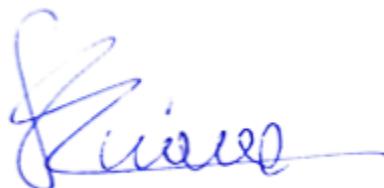
antagonist therapy. Inflamm. Bowel Dis. (2017).
doi:10.1097/MIB.0000000000000979.

16. Engel, T. et al. Vedolizumab in IBD-Lessons from real-world experience; A systematic review and pooled analysis. *J. Crohn's Colitis* 12, 245–257 (2018).
17. 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.* 12, 1088–1096 (2016).
18. Sandborn, W. J. et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N. Engl. J. Med.* 369, 711–721 (2013).
19. Hui, Samuel et al. *The Cochrane database of systematic reviews* vol. 7,7 CD013611. 17 Jul. 2023, doi:10.1002/14651858.CD013611.pub2.
20. Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 1º de dezembro de 2021;6(12):1002–14.
21. Dulai PS, et al. *Am J Gastroenterol.* 2016;111: 1147-1155; doi: 10.1038/ajg.2016.236.
22. Vermeire S, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2017;11(4):412-424.
23. Huoponen, S. & Blom, M. A systematic review of the cost-effectiveness of biologics for the treatment of inflammatory bowel diseases. *PLoS One* 10, 1–23 (2015).

24. Jean, L., Audrey, M. & Beauchemin, C. Economic Evaluations of Treatments for Inflammatory Bowel Diseases: A Literature Review. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018, (2018).
25. Olivera, P., Spinelli, A., Gower-Rousseau, C., Danese, S. & PeyrinBiroulet, L. Surgical rates in the era of biological therapy: up, down or unchanged? *Curr. Opin. Gastroenterol.* 33, 246–253 (2017).
26. Razvi, M., & Lazarev, M. (2017). Optimization of biologic therapy in Crohn's disease. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(3), 263–272. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1410131>.

Observação: Texto realizado pela Comissão de Medicamentos e Incorporação de Insumos do GEDIIB.

São Paulo, 17 de fevereiro de 2025.



Eduardo Garcia Vilela
Presidente do GEDIIB