



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

PARECER TÉCNICO/NAT/TJES Nº 2118/2019

Vitória, 16 de dezembro de 2019

Processo Nº [REDACTED]
[REDACTED] impetrado por
[REDACTED].

O presente Parecer Técnico visa atender a solicitação de informações técnicas da Vara Única de Itarana MM. Juiz de Direito Dr. Luís Eduardo Fachetti de Oliveira– sobre o medicamento: **Vedolizumabe 300 mg.**

I – RELATÓRIO

1. De acordo com a Petição Inicial, e laudo médico emitido em 02/10/19, por gastroenterologista do Hospital Universitário Cassiano Antônio de Moraes, trata-se de paciente com 69 anos, com diagnóstico de retocolite ulcerativa desde 2014, colite esquerda, em uso de sulfassalazina 05 comprimidos de 12/12 horas (5g/dia) e mesalazina enema 1g/dia, está em remissão clínica mas tem persistente atividade endoscópica importante (colonoscopia 2019 E2 MAYO endoscópico 3), mesmo em uso dos derivados 5-ASA em doses otimizadas. Foi solicitado o vedolizumabe mesmo sendo medicação não padronizada, mas aprovada em bula. Teve seu processo administrativo indeferido conforme documento às fls. 11. Informa que a paciente não fez uso de corticóide pois o mesmo é indicado para pacientes em atividade clínica, não tendo qualquer papel na cicatrização da mucosa. O medicamento azatioprina também não está indicado devido a idade (69 anos), uma vez que esta medicação aumenta o risco de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

câncer de pele não melanótico, leucemias e linfomas e de câncer de bexiga, com isso restando a opção de terapia biológica devendo-se evitar o uso dos anti-TNFs (infiximabe ou adalimumabe) também devido a idade avançada, pois há aumento de risco de infecções graves.

2. Consta decisão da GEAF/CEFT/SESA-ES, com indeferimento da solicitação administrativa do medicamento ora pleiteado em 31/07/19.
3. Constatam resultados de colonoscopia de 2014, 2017 e 2018.

II – ANÁLISE

DA LEGISLAÇÃO

1. Considerando o disposto na **Portaria nº 3.916/GM, de 30 de outubro de 1998**, que estabelece a Política Nacional de Medicamentos e define as diretrizes, as prioridades e as responsabilidades da Assistência Farmacêutica para os gestores federal, estadual e municipal do Sistema Único de Saúde (SUS).
2. Com base na diretriz de Reorientação da Assistência Farmacêutica contida no Pacto pela Saúde, publicado pela **Portaria GM/MS nº 399, de 22 de Fevereiro de 2006**, o Bloco da Assistência Farmacêutica foi definido em três componentes: (1) Componente Básico; (2) Componente de Medicamentos Estratégicos; e (3) Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. Esse último componente teve a sua denominação modificada pela Portaria GM/MS nº 2981, republicada no DOU em 01 de dezembro de 2009, para Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.
3. A Portaria GM/MS nº 2.981, de 26 de novembro de 2009, regulamentou o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica – CEAF, como parte da



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

Política Nacional de Assistência Farmacêutica do Sistema Único de Saúde, tendo como objetivo a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde, revogando todas as portarias vigentes, exceto as que publicaram os PCDT. Já a **Portaria GM/MS nº 1.554, de 30 de julho de 2013**, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), é a que regulamenta o elenco atual do CEAF.

4. A dispensação dos medicamentos do CEAF é realizada de acordo com o acompanhamento farmacoterapêutico previsto pelos protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde que são desenvolvidos com base nos critérios da Medicina Baseada em Evidências e têm como objetivo estabelecer claramente os critérios de diagnóstico de cada doença, o tratamento preconizado com os medicamentos disponíveis nas respectivas doses corretas, os mecanismos de controle, o acompanhamento e a verificação de resultados, e a racionalização da prescrição e do fornecimento dos medicamentos.
5. **O Ministério da Saúde dispõe de Protocolo Clínico específico para o tratamento da Retocolite Ulcerativa, o qual foi instituído pela Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002.**

DA PATOLOGIA

1. A **Retocolite ulcerativa** é caracterizada por uma inflamação difusa da mucosa do intestino grosso, que acomete exclusivamente esse segmento do tubo digestivo. As principais manifestações são diarreia e perda de sangue nas fezes, associado a



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

exsudação do fluido intersticial rico em proteínas, decorrente da intensa alteração da permeabilidade do epitélio, secundária a inflamação. A doença pode ser limitada ao reto (proctite), proctosigmoidite (porção média do sigmóide), e com envolvimento do cólon descendente até o reto (colite esquerda) e envolvimento de porções proximais à flexura esplênica (pancolite). O diagnóstico é estabelecido pela avaliação da história clínica, exame das fezes, exame endoscópico e achados histopatológicos.

2. Como o tratamento é realizado de acordo com a extensão da doença, a retossigmoidoscopia flexível é útil para definir as porções acometidas. A gravidade da doença é melhor avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts, úteis na definição terapêutica. As agudizações são classificadas em três categorias:

a) leve: menos de 3 evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e com velocidade de sedimentação globular normal;

b) moderada: mais de 4 evacuações por dia com mínimo comprometimento sistêmico;

c) grave: mais de 6 evacuações por dia com sangue e com evidência de comprometimentos sistêmicos, tais como febre, taquicardia, anemia e velocidade de sedimentação globular acima de 30. Casos com suspeita de megacólon tóxico também devem ser considerados graves.

DO TRATAMENTO

1. O tratamento compreende aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides, imunossuppressores e terapia biológica, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão, sendo o maior objetivo atingir a remissão clínica livre de corticoide. Sabe-se que aqueles pacientes que atingem a cicatrização da mucosa (CM),



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

definida na maioria dos estudos como subescore endoscópico de Mayo igual a 0 ou 1 (mucosa normal ou eritema, redução da trama vascular, friabilidade leve), apresentam melhores desfechos a longo prazo, como menor risco de colectomia e melhor curso clínico da doença, conforme achados de estudos de coorte e meta-análise de estudos prospectivos.

2. O tratamento das agudizações leves a moderadas é feito basicamente com aminossalicilatos, orais e tópicos, e com corticóides. Dentre os aminossalicilatos (sulfassalazina e mesalazinas) não há diferença estatística quanto à eficácia nesse grupo de pacientes. A terapia tópica, com supositórios de mesalazina na proctite e enema de mesalazina para a colite esquerda, foi reavaliada em meta-análises que mostraram que a terapia tópica é superior ao placebo na doença distal tanto na indução quanto na manutenção. Nos pacientes com colite esquerda o tratamento tópico associado ao via oral é superior a qualquer um deles isolado.
3. Os pacientes refratários aos aminossalicilatos ou aqueles com doença moderada podem alternativamente usar prednisona. Os pacientes que não respondem completamente, que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência, ou mais de 3 cursos de prednisona no ano, caracterizando corticorresistência ou corticodependência, podem beneficiar-se do uso de azatioprina.
4. Pacientes com doença ativa moderada a grave devem ser tratados inicialmente com aminossalicilatos e corticoide. Aqueles que não respondem completamente ao corticoide ou que não conseguem reduzir a dose da prednisona sem recorrência podem beneficiar-se do uso de azatioprina. Os pacientes com falha ao uso de azatioprina, sem critério para colite aguda grave e com indicação de internação devem ser tratados com infliximabe.
5. Aqueles com doença grave com sinais de comprometimento sistêmico (febre,



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

taquicardia, anemia) devem ser tratados em ambiente hospitalar por equipe clínico-cirúrgica treinada e devem utilizar corticoide intravenoso inicialmente. Os que tiverem piora e não melhorarem em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou uso de ciclosporina intravenosa em centro com experiência no seu emprego. Nos pacientes com colite aguda grave em uso de azatioprina ou com insuficiência renal, pode-se utilizar indução com infliximabe. Pacientes com um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Nos demais casos, após a melhora da fase aguda, deve ser iniciada a terapia para prevenção de recorrências. Os pacientes com proctite e colite esquerda podem ser mantidos em remissão com supositórios de mesalazina e enema retal de mesalazina, respectivamente. Os pacientes que atingiram remissão com aminossalicilato ou terapia com imunobiológico devem manter terapia de manutenção com os mesmos medicamentos utilizados na indução.

DO PLEITO

1. **Vedolizumabe 300 mg:** Segundo a bula, trata-se de medicamento 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 ao tratamento com um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); e 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).



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

III – DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

1. Primeiramente cumpre esclarecer que o medicamento **Vedolizumabe** foi incorporado ao SUS de acordo com Relatório de Recomendação da Conitec nº 480 (outubro/19) e Portaria SCTIE nº49/19, de 23/10/19, juntamente com o medicamento Infiximabe, para o tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, limitados ao custo do tratamento com infliximabe conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.
2. Dessa forma, esclarecemos que além do Vedolizumabe estão contemplados no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da Retocolite Ulcerativa, os medicamentos: **sulfassalazina** comprimidos de 500 mg, **mesalazina**: comprimidos de 400, 500 e 800 mg, supositórios de 250, 500 e 1000 mg, enemas de 1 e 3g; **ciclosporina**: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg, solução oral com 100 mg/ml, ampolas com 50 e 250 mg e **azatioprina** comprimidos de 50 mg, os quais são disponibilizados pela rede pública estadual, através das **Farmácias Cidadãs Estaduais**, a todos os pacientes que comprovadamente necessitarem, não devendo haver a necessidade de acionar a máquina judiciária para o recebimento. Já em relação aos medicamentos padronizados **hidrocortisona**: frasco-ampola de 100 e 500 mg e **prednisona**: comprimidos de 5, 20 mg, **Ácido fólico** comprimidos de 5 mg, a responsabilidade de fornecimento é da rede municipal, através das Unidades Básicas de Saúde.
3. O vedolizumabe (VDZ), um imunobiológico anti-integrina $\alpha_4\beta_7$, e foi liberado pela ANVISA para tratamento da RCU. Revisão sistemática do grupo Cochrane de 2014 identificou 4 ECRs controlados por placebo que avaliaram a eficácia de VDZ para indução e manutenção de remissão na RCU: 3 pequenos ECRs de curta duração e 1 grande ECR com 52 semanas de seguimento. Não existem estudos com comparação direta entre os biológicos na RCU moderada a grave. Metaanálises em rede que



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

analisaram ECR com infliximabe, adalimumabe e vedolizumabe contra placebo identificaram que infliximabe foi superior ao adalimumabe em todos os desfechos analisados na fase de indução, em pacientes não experimentados por anti-TNF. Para tratamento de indução, infliximabe e vedolizumabe se mostraram superiores a adalimumabe na obtenção de resposta e remissão clínica segundo meta-análises em rede com comparações indiretas.

4. A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança comparativa entre biológicos para RCU moderada a grave é oriunda de metanálises indiretas devido à ausência de estudos que comparem diretamente estes medicamentos. As evidências indiretas mostraram que em pacientes que não fizeram uso prévio de biológicos, o infliximabe e o vedolizumabe são os mais bem classificados para induzir a remissão clínica e a cicatrização da mucosa.
5. Conforme recomendação preliminar da Conitec de julho de 2019, há uma população que não responde ao tratamento convencional (sem agentes imunobiológicos) e que poderia se beneficiar com o uso de um biológico. Os medicamentos infliximabe e vedolizumabe se apresentaram como candidatos potenciais para esta lacuna, desde que atendidos os requisitos de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário para o SUS. Em relação à eficácia e segurança, o Plenário da Conitec considerou válidas as evidências indiretas que mostraram superioridade do infliximabe e vedolizumabe frente aos outros biológicos, nos desfechos de saúde avaliados.
6. **Recomenda-se que o vedolizumabe seja listado para o tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta, ou eram intolerantes à terapia convencional ou infliximabe.**
7. Para as duas primeiras infusões, devem ser observados sinais e sintomas de reações de



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

hipersensibilidade aguda por aproximadamente duas horas após o término da infusão. Vedolizumabe é contraindicado em caso de hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. Vedolizumabe é contraindicado para pacientes com infecções graves, tais como tuberculose ativa ou latente, septicemia, citomegalovirose, listeriose ou infecção oportunista, como leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP).

8. No presente caso, trata-se de paciente com 69 anos, com diagnóstico de retocolite ulcerativa desde 2014, colite esquerda, em uso de sulfassalazina 05 comprimidos de 12/12 horas (5g/dia) e mesalazina enema 1g/dia, está em remissão clínica mas tem persistente atividade endoscópica importante (colonoscopia 2019 E2 MAYO endoscópico 3), mesmo em uso dos derivados 5-ASA em doses otimizadas. Foi solicitado o vedolizumabe mesmo sendo medicação não padronizada, mas aprovada em bula. Teve seu processo administrativo indeferido conforme documento às fls. 11. Informa que a paciente não fez uso de corticóide pois o mesmo é indicado para pacientes em atividade clínica, não tendo qualquer papel na cicatrização da mucosa. O medicamento azatioprina também não está indicado devido a idade (69 anos), uma vez que esta medicação aumenta o risco de câncer de pele não melanótico, leucemias e linfomas e de câncer de bexiga, com isso restando a opção de terapia biológica devendo-se evitar o uso dos anti-TNFs (infliximabe ou adalimumabe) também devido a idade avançada, pois há aumento de risco de infecções graves.
9. **Conforme já esclarecido acima, recomenda-se que o Vedolizumabe seja indicado apenas para o tratamento de pacientes adultos com RCU ativa moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta, ou eram intolerantes à terapia convencional ou infliximabe, o que não ficou demonstrado ser o caso em tela. Desta forma entende-se que**



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

não é possível afirmar que o medicamento ora pleiteado deva ser considerado única alternativa terapêutica ao caso em tela, neste momento.

10. No entanto, considerando a recente incorporação do medicamento pleiteado pelo Ministério da Saúde em 23/10/19, data posterior à solicitação administrativa do medicamento junto à Secretaria Estadual de Saúde, considerando laudo médico às fls 10, também emitido posteriormente a avaliação da SESA, este Núcleo sugere que o mesmo seja submetido a nova análise pela Comissão de Farmacologia e Terapêutica da SESA para reavaliação da solicitação.
11. Pontuamos ainda que o texto da Portaria nº 49, de 23 de outubro de 2019, estabelece que as áreas técnicas terão prazo máximo de **180 (cento e oitenta) dias** para efetivar a oferta dos referidos medicamentos ao SUS, ou seja, em virtude da recente deliberação e dos trâmites burocráticos, é possível que na presente data o medicamento Vedolizumabe ainda não esteja disponível na rede estadual de saúde.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

REFERÊNCIAS

Sociedade brasileira de coloproctologia; colegio brasileiro de cirurgia digestiva; sociedade brasileira de patologia and colegio brasileiro de radiologia. Doença de Crohn intestinal: manejo. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, vol.57, n.1, pp. 10-13, 2011.

DISTRITO FEDERAL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

FUCHS, Flávio Danni; WANNMACHER, Lenita; FERREIRA, Maria Beatriz Cardoso. Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional. 3. ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan. 2004. p. 263-264.

COSTA-SILVA, L. Enterografia por tomografia computadorizada: experiência inicial na avaliação das doenças do intestino delgado. **Radiol Bras**, São Paulo, v.43, n. 5, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-39842010000500008&script=sci_arttext>. Acesso em: 16 de dezembro 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Retocolite Ulcerativa Protocolo clínico e Diretrizes terapêuticas**. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_retocolite_ulcerativa_livro_2002.pdf>. Acesso em: 16 de dezembro 2019.

DI MARIO F, ARAGONA G et al. Efficacy of mesalazine in the treatment of symptomatic diverticular disease. *Diq Dis Sci* 5 Mar;50(3):581-6. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15810646>>. Acesso em: 16 de dezembro 2019.



Poder Judiciário
Estado do Espírito Santo
Núcleo de Assessoramento Técnico – NAT

ESPÍRITO SANTO. Secretaria Estadual de Saúde. Gerência Estadual de Assistência Farmacêutica (GEAF). **Informe da Comissão Estadual de Farmacologia e Terapêutica número 171/2010** [MESALAZINA: Posologia em crianças portadoras de retocolite ulcerativa]. Vitória, julho 2010.

Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave N° 480 Outubro/2019.
[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio Biologicos Colite Ulcerativa.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2019/Relatorio_Biologicos_Colite_Ulcerativa.pdf)
Acesso em: 16 de dezembro 2019.

VEDOLIZUMABE. Bula do medicamento. Disponível em:
<<http://cidmed.com.br/medico/bulas/entyvio.pdf>>. Acesso em: 16 de dezembro 2019.

COLOMBEL, J.F. Et al. **The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease.** Colombel J-F, et al. Gut 2016;0:1–13. doi:10.1136/gutjnl-2015-311079. Disponível em: <<http://gut.bmj.com/content/early/2016/02/18/gutjnl-2015-311079.full.pdf+html>>. Acesso em: 16 de dezembro 2019.