

# **Parecer técnico-científico: Vedolizumabe (Entyvio®) no tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave**

**Cliente: Takeda**

**Versão: 29 de abril de 2019**

# **Vedolizumabe (Entyvio®) no tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave**

---

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

Abril de 2019

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

# SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	5
LISTA DE TABELAS.....	6
LISTA DE FIGURAS.....	8
1. CONTEXTO .....	9
1.1 Objetivo do parecer .....	9
2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA .....	10
2.1 Visão geral da doença .....	10
2.2 Epidemiologia e fatores de risco.....	11
2.3 Classificação .....	11
2.4 Manifestações clínicas e comorbidades .....	12
2.4.1 Manifestações extraintestinais .....	13
2.5 Impacto da doença .....	15
2.5.1 Qualidade de vida.....	15
2.5.2 Impacto econômico.....	15
2.6 Diagnóstico .....	17
2.7 Abordagem terapêutica .....	17
2.7.1. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais .....	19
2.7.2. Limitações com o tratamento atual .....	22
3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA .....	26
3.1. Posologia e modo de administração para retocolite ulcerativa .....	27
3.2. Mecanismo de ação .....	27
3.3.1. Integrina $\alpha 4\beta 7$ .....	28
4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	29
4.1. Questão do estudo.....	29
4.1.1. Intervenção .....	29
4.1.2. População.....	30
4.1.3. Comparação .....	30
4.2. Estratégia de busca .....	30
4.2.1. Fontes de dados .....	30
4.2.2. Vocabulário controlado.....	31
4.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos .....	36
4.4. Critérios de qualidade .....	36
4.4.1. Avaliação crítica .....	36
4.4.2. Qualidade da evidência .....	37
4.5. Resultados da busca realizada .....	38
4.5.1. Seleção dos artigos.....	38
4.5.2. Descrição dos estudos.....	39

4.5.3.	Análise da qualidade da evidência .....	79
4.5.4.	Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos....	80
4.6.	Outras evidências científicas.....	93
	Singh, 2017 .....	93
	Moćko, 2016 .....	100
	RESUMOS DE CONGRESSO .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
5.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	109
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	112
	ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS .....	120
	ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	121
	ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i> .....	130
	ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS .....	131

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATÖES

<b>Anti-TNF</b>	Antagonista de fator de necrose tumoral
<b>Anti-TNF-<math>\alpha</math></b>	Antagonista de fator de necrose tumoral alfa
<b>ANVISA</b>	Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>CENTRAL</b>	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
<b>CMV</b>	Citomegalovírus
<b>CRD</b>	<i>Centre for Reviews and Dissemination.</i>
<b>DC</b>	Doença de Crohn
<b>EAs</b>	Evento adversos
<b>EAS</b>	Eventos adversos sérios
<b>ECCO</b>	<i>European Crohn's and Colitis Organisation</i>
<b>EMA</b>	<i>European Medicines Agency</i>
<b>FDA</b>	<i>U S Food and Drug Administration</i>
<b>IBDQ</b>	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
<b>IC</b>	Intervalo de confiança
<b>IL</b>	Interleucina
<b>LILACS</b>	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.
<b>LMP</b>	Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva
<b>MAdCAM-1</b>	Molécula 1 de adesão celular de adressina de mucosa.
<b>MMCDs</b>	Medicamentos modificadores do curso da doença.
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>PCDT</b>	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
<b>PCR</b>	Proteína C-Reativa
<b>QVRS</b>	Qualidade de vida relacionada à saúde.
<b>RM</b>	Ressonância Magnética
<b>RR</b>	Risco relativo
<b>TC</b>	Tomografia computadorizada
<b>TGA</b>	<i>Therapeutic Goods Administration</i>

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Classificação de Montreal da extensão e gravidade da retocolite ulcerativa. Silverberg, 2005. (11) .....	12
Tabela 2. Características do Entyvio®. Adaptado da bula. (46) .....	26
Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO. ....	29
Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca. ....	32
Tabela 5. Estratégias de busca. ....	34
Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. ....	39
Tabela 7. Resultados dos desfechos avaliados na semana 6 na terapia de indução. Feagan, 2013. (2) ....	42
Tabela 8. Resultados dos desfechos avaliados na terapia de manutenção. Feagan, 2013. (2) .....	44
Tabela 9. Eventos adversos que afetaram pelo menos 5% dos pacientes que receberam vedolizumabe na população de segurança. Feagan, 2013. (2) .....	47
Tabela 10. Resumo dos EAs na população de segurança no estudo GEMINI LTS. Loftus, 2016. (5) .....	56
Tabela 11. Desfechos na semana 6 e semana 14 para vedolizumabe como terapia de indução para colite ulcerativa. Shelton 2015. (8) .....	66
Tabela 12. Resultado dos desfechos avaliados em pacientes com retocolite ulcerativa nas semanas 22, 30 e 54. Amiot, 2017. (9) .....	68
Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência. ....	79
Tabela 14. Estudos incluídos para análise. ....	80
Tabela 15. Estudos incluídos para análise (continuação). ....	83
Tabela 16. Estudos incluídos para análise (continuação). ....	87
Tabela 17. Estudos incluídos para análise (continuação). ....	90
Tabela 18. Eficácia comparativa de agentes farmacológicos para a indução de remissão clínica e cicatrização da mucosa em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave, <i>naïve</i> de tratamento biológico, por meio de uma metanálise em rede*. Singh 2017. (16).....	96
Tabela 19. Eficácia comparativa de agentes farmacológicos para a indução de remissão clínica e cicatrização da mucosa em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave com exposição prévia a anti-TNF, por meio de uma metanálise em rede*. Singh 2017. (16).....	97
Tabela 20. Segurança comparativa de agentes farmacológicos durante a terapia de manutenção em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave, por meio de uma metanálise em rede*. Singh 2017. (16) .....	99
Tabela 21. Resultados da análise comparativa do perfil de segurança na fase de indução. Moćko 2016. (26) .....	101
Tabela 22. Resultados da análise comparativa de intervenções ativas e placebo da metanálise em rede na fase de indução. Moćko 2016. (26) .....	102

Tabela 23. Resultados da análise comparativa do perfil de segurança na fase de manutenção. Močko	
2016. (26) .....	103

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Algoritmo <i>Treat to Target</i> . Darr, 2017. (28) .....	18
. Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (1) .....	37
Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos.....	38
Figura 4. Desfechos exploratórios de vedolizumabe como terapia de indução e manutenção: <i>pMayo</i> , variando de 0 a 9, com escores maiores indicando maior atividade da doença. Feagan, 2013. (2) .....	45
Figura 5. Desfechos exploratórios de vedolizumabe como terapia de indução e manutenção: Escores do IBDQ, que variam de 0 a 224, onde os escores mais altos indicam uma melhor qualidade de vida. Feagan, 2013. (2) .....	45
Figura 6. Desfechos exploratórios de vedolizumabe como terapia de indução e manutenção: concentração mediana de calprotectina fecal, tendo as barras em I indicando intervalo interquartil. Feagan, 2013. (2) .....	46
Figura 7. Desfechos exploratórios de vedolizumabe como terapia de indução e manutenção: mediana da variação percentual em relação a semana 6 em doses equivalentes de prednisona. Feagan, 2013. (2)...	46
Figura 8. Disposição dos pacientes do estudo GEMINI 1 que constituíram as populações de eficácia e segurança no estudo GEMINI LTS. Loftus, 2016. (5).....	55
Figura 9. Distribuição da atividade da doença em duas populações: pacientes <i>naïve</i> ao VDZ (à esquerda) e pacientes que completaram o estudo GEMINI 1 (à direita) com <i>pMayo</i> $\leq 2$ , $\geq 2$ e $\leq 5$ , e $\geq 6$ . Loftus, 2015. (5) .....	58
Figura 10. Resposta clínica para pacientes que completaram a fase de manutenção duplo-cego no estudo GEMINI 1. Loftus, 2015. (5) .....	59
Figura 11. Remissão clínica para pacientes que completaram a fase de manutenção duplo-cego no estudo GEMINI 1. Loftus, 2015. (5) .....	59
Figura 12. Gráfico porcentagem de pacientes com retocolite ulcerativa que alcançaram remissão clínica nas semanas 6 e 14. Baumgart 2016. (10).....	70
Figura 13. Gráfico porcentagem de pacientes com retocolite ulcerativa que alcançaram remissão clínica livre de esteroides nas semanas 6 e 14. Baumgart 2016. (10) .....	70
Figura 14. Gráfico porcentagem de pacientes com retocolite ulcerativa que alcançaram resposta clínica nas semanas 6 e 14. Baumgart 2016. (10).....	71
Figura 15. Benefício clínico (taxas de remissão clínica livre de corticosteroides e resposta clínica) em pacientes com retocolite ulcerativa, tratados com vedolizumabe nas semanas 10 e 22. Adaptado de Macaluso, 2018. (13) .....	76



## 1. CONTEXTO

### 1.1 Objetivo do parecer

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

**Retocolite ulcerativa moderada a grave:**

Tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa, de moderada a grave na fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ).

Este parecer tem como objetivo avaliar as melhores evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança de Entyvio® (vedolizumabe) no tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa, de moderada a grave em sua forma ativa, conforme definido a partir do diagnóstico clínico, laboratorial, endoscópico e histológico e pelos escores de atividade da doença.

## **2. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA**

### **2.1 Visão geral da doença**

Doenças inflamatórias intestinais englobam um grupo de enfermidades crônicas caracterizadas pela ocorrência de um processo de inflamação crônica, de caráter recidivante, que resultam de resposta imunológica inapropriada em indivíduos geneticamente suscetíveis. A retocolite ulcerativa e a doença de Crohn (DC) constituem as principais patologias desse grupo. (1)

A retocolite ulcerativa, também chamada colite ulcerativa (2), é uma doença de caráter idiopático que se caracteriza pela recorrência de episódios de inflamação que acometem, principalmente, a camada mucosa do cólon. A doença afeta o reto e variadas porções proximais do cólon. De maneira geral, o acometimento da mucosa é contínuo, não havendo áreas de mucosa normal entre as porções afetadas. (3)

Em pacientes com retocolite ulcerativa, a inflamação crônica pode persistir mesmo durante os períodos de remissão, com infiltração de linfócitos na mucosa do cólon. Quando a doença se torna ativa, a infiltração da mucosa do cólon por neutrófilos e monócitos ou macrófagos, assim como numerosas células T ou células contendo IgG, torna-se proeminente, levando à lesão da mucosa. (4)

A fisiopatologia dessa condição envolve principalmente anormalidades na produção de citocinas e na produção de autoanticorpos, bem como respostas anormais de células T a antígenos do intestino. Essas características patológicas estão associadas à maturação e funcionamento anormal dos linfócitos e das células epiteliais do cólon. (4) O processo inflamatório contínuo resulta em erosões na mucosa (nas formas leves da doença) até úlceras e comprometimento da camada muscular nas formas mais graves, havendo o surgimento de pólipos e pseudopólipos inflamatórios em todas as formas da doença. (5)

A retocolite ulcerativa pode ser classificada de acordo com a região de mucosa afetada. A doença pode ser limitada a mucosa do reto (proctite), com a mucosa afetada até a porção média do sigmoide (proctossigmoidite), com envolvimento da mucosa do cólon descendente até o reto (colite esquerda) ou envolvimento de porções proximais à flexura esplênica (pancolite). (3)

## 2.2 Epidemiologia e fatores de risco

A retocolite ulcerativa, de modo geral, é mais frequente em jovens adultos entre 20 e 40 anos de idade. Entretanto, ela também pode ocorrer em crianças, podendo surgir a partir de um ano de idade, com maior ocorrência entre 11 e 13 anos. (6) Outros fatores de risco comumente conhecidos para a doença incluem história familiar, apendicectomia recente ou episódios recentes de gastroenterite infecciosa. (7,8)

De acordo com revisão sistemática conduzida em 2018 por Ng *et al.*, os maiores valores de prevalência da retocolite ulcerativa relatados foram observados na Europa (505/100.000 habitantes na Noruega) e na América do Norte (286/100.000 habitantes nos Estados Unidos), considerando os dados disponíveis a partir de 1990. Resultados semelhantes foram publicados acerca da incidência da doença, apresentando máxima na Europa (57,9/100.000 habitantes/ano nas Ilhas Faroé) e na América do Norte (23,14/100.000 habitantes/ano no Canadá). (9)

Na América do Sul, os maiores valores de prevalência da retocolite ulcerativa foram registrados em Barbados (44,3/100.000 habitantes), enquanto que os menores valores foram observados no Brasil, em estudo realizado em São Paulo, com prevalência de 4,7/100.000 habitantes. São Paulo também apresentou a maior incidência dentre os estados brasileiros e a maior incidência da América do Sul, com 6,76/100.000 habitantes/ano. (9) Um estudo realizado com pacientes do estado do Espírito Santo demonstrou uma prevalência de 24,1 por 100.000 habitantes, considerando o período de 2012 a 2014. Já a incidência da doença, de acordo com o estudo, foi de 5,3 por 100.000 habitantes/ano. (9,10)

## 2.3 Classificação

A retocolite ulcerativa é classificada pelo sistema de Montreal, que é baseado na gravidade dos sintomas e na extensão da inflamação do cólon e do reto (Tabela 1). (11) Embora a classificação possa ajudar no aconselhamento ao paciente, para avaliar o prognóstico da doença e tomar decisões sobre o tratamento, é importante observar que a extensão da doença pode alterar frequentemente em um paciente. (12)

**Tabela 1. Classificação de Montreal da extensão e gravidade da retocolite ulcerativa. Silverberg, 2005. (11)**

Extensão	Anatomia	Gravidade	Definição
<b>E1: proctite ulcerativa</b>	Limitada ao reto	S0: remissão clínica	Assintomática
<b>E2: retocolite ulcerativa do lado esquerdo (distal)</b>	Limitada a uma proporção colorretal distal até a flexura esplênica do cólon	S1: leve	≤4 fezes/dia (com ou sem sangue), ausência de doença sistêmica e marcadores inflamatórios normais
<b>E3: retocolite ulcerativa extensiva (pancolite)</b>	Estende-se proximamente à flexura esplênica do cólon	S2: moderada  S3: grave	> 4 fezes/dia, mas sinais mínimos de toxicidade sistêmica  ≥6 fezes com sangue/dia, pulso ≥ 90 batimentos/min, temperatura ≥37,5°C, hemoglobina <105 g/L e taxa de sedimentação de eritrócitos ≥30 mm/hora

Adicionalmente, a retocolite ulcerativa agressiva é aquela que está associada a uma alta taxa de recidiva, à necessidade de cirurgia, ao desenvolvimento de neoplasias malignas no cólon e/ou à presença de manifestações extraintestinais. (13,14)

## 2.4 Manifestações clínicas e comorbidades

Na retocolite ulcerativa, devido ao envolvimento retal, a diarreia sanguinolenta é o sintoma clínico característico, e muitos pacientes apresentam urgência retal e tenesmo (esforço ineficaz e doloroso nas fezes). (8) A retocolite ulcerativa extensiva e a retocolite do lado esquerdo podem levar a dor abdominal, febre, mal-estar e perda de peso. (15,16)

As complicações agudas da doença incluem hemorragia grave, megacólon tóxico e peritonite, enquanto as complicações crônicas incluem displasia epitelial e neoplasia maligna. (15) A maioria dos pacientes com retocolite ulcerativa experimenta períodos de exacerbação e remissão, que ocorrem espontaneamente ou como resultado de tratamento ou outras doenças. (8,17)

### **2.4.1 Manifestações extraintestinais**

As doenças inflamatórias intestinais podem apresentar, além das manifestações clínicas anteriormente descritas com sintomas gastrointestinais típicos, sintomas referentes ao acometimento de outros órgãos e sistemas, conhecidos como manifestações extraintestinais (MEI) das doenças inflamatórias intestinais. A prevalência das MEI nas doenças inflamatórias intestinais pode variar, de acordo com diversos estudos, de 21% a 50% dos pacientes, dependendo da área geográfica estudada, da população acometida, duração e extensão da doença. (18,19)

A maioria dessas manifestações pode acometer tanto pacientes com DC, quanto pacientes com retocolite ulcerativa e pode afetar qualquer órgão ou sistema, apesar de haver diferenças quanto ao tipo de manifestação e sua frequência. Os órgãos mais afetados são a pele, as articulações, os olhos e o fígado. (18)

Essas manifestações podem ser divididas em três classes distintas. A primeira classe engloba manifestações reativas que geralmente se relacionam com a atividade da doença (como artrite periférica, eritema nodoso e lesões aftosas orais) ou não estão associadas à patologia (pioderma gangrenoso, uveíte, espondiloartropatias, colangite esclerosante primária). A segunda classe compreende manifestações às quais pacientes com doenças inflamatórias intestinais estão mais predispostos como uropatia obstrutiva, nefrolitíase e colelitíase. A terceira classe engloba manifestações não relacionadas nessas duas primeiras categorias como amiloidose, eventos tromboembólicos e osteopatia. (18)

A maioria das MEI das doenças inflamatórias intestinais apresenta correlação entre episódios de atividade intestinal e exacerbação dos sintomas extraintestinais, como a artrite periférica e episclerite. Entretanto, algumas manifestações como, por exemplo, artrite axial, pioderma gangrenoso e colangite esclerosante primária parecem ter um curso independente da atividade intestinal. (18,20)

Um estudo transversal brasileiro de 2015 descreveu as características clínicas da retocolite ulcerativa na Bahia. MEIs estavam presentes em 41,1% dos pacientes. Em 34,8% dos pacientes, as articulações foram afetadas, a pele em 3,4%, o fígado em 2,2% e o olho em 0,7%. (21)

### **Manifestações articulares**

Complicações musculoesqueléticas em pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais são frequentes e acometem aproximadamente de 33% dos pacientes. As manifestações reumáticas nas doenças inflamatórias intestinais são divididas em artrite periférica e em acometimento axial, incluindo sacroileíte com ou sem espondilite. Outros acometimentos periarticulares podem ocorrer como entesopatias (envolvimento da inserção dos tendões), tendinites, periostites e lesões granulomatosas de ossos e articulações. Por fim, as manifestações articulares são significativamente mais comuns em pacientes com doença colônica. (18)

### **Manifestações cutâneas**

As manifestações cutâneas possuem grande importância devido a sua alta prevalência. Estima-se que um terço dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais desenvolverá lesões cutâneas. Algumas vezes podem preceder a abertura do quadro intestinal, servindo de suspeita para pesquisa dessas patologias. O eritema nodoso e o pioderma gangrenoso são as manifestações cutâneas clássicas relacionadas às doenças inflamatórias intestinais. (18)

### **Manifestações oftalmológicas**

As manifestações oculares ocorrem em 2 a 6% dos pacientes com doenças inflamatórias intestinais, sendo mais comum em pacientes com DC. Podem surgir antes ou depois do aparecimento dos sintomas intestinais, mas parece ter relação com a atividade de doença intestinal. As manifestações mais comuns são a episclerite, a esclerite, a uveíte e a ceratopatia. (18)

### **Manifestações hepatobiliares e outras manifestações**

Constituem uma das mais comuns MEI nas doenças inflamatórias intestinais. Parecem ocorrer com igual frequência em pacientes com DC e com retocolite ulcerativa. (18) No geral, outras manifestações mais raras incluem bronquiectasia, bronquite, osteomalacia, nefrolitíase e tromboembolismo. (18)

## **2.5 Impacto da doença**

### **2.5.1 Qualidade de vida**

A retocolite ulcerativa apresenta impacto negativo significativo na morbidade e na qualidade de vida dos pacientes durante o período de doença ativa ou quiescente. Em pacientes acometidos com a doença, a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) e satisfação estão comprometidas, quando comparados a pacientes saudáveis. (22) Além disso, as MEI possuem um impacto negativo importante na morbidade e até mesmo na mortalidade de uma percentagem significativa de pacientes acometidos. (18)

O curso da doença e a terapia prescrita afetam a qualidade de vida de pacientes com retocolite ulcerativa. Destaca-se que a atividade da doença se mostrou o fator mais importante na redução da qualidade de vida dos pacientes com retocolite ulcerativa, especialmente devido aos sintomas comuns, como sangramento retal, diarreia e dor abdominal. (22)

Ademais, os pacientes descrevem sinais de fadiga e distúrbios do sono, além de incapacidade de realizar suas rotinas diárias regulares, como trabalho formal ou trabalho doméstico, e dificuldade em frequentar a escola ou participar de atividades de lazer. Frequentemente, os pacientes apresentam dificuldade para lidar com suas vidas pessoais e descrevem a raiva, o constrangimento e a frustração como fatores que contribuem para um estado emocional alterado. Muitos pacientes também se preocupam com a necessidade de cirurgia ou com o potencial de desenvolvimento de neoplasias malignas. (22)

### **2.5.2 Impacto econômico**

A doença apresenta, ainda, um grande impacto econômico. De acordo com uma revisão sistemática conduzida por Cohen *et al.*, 2010 (23), os custos médicos diretos anuais por paciente com colite ulcerativa variaram de US\$ 6.217 a US\$ 11.477 nos Estados Unidos e de € 8.949 a € 10.395 na Europa, empregando dados atualizados para o valor das moedas em 2008. Os custos indiretos representaram aproximadamente um terço dos custos totais nos Estados Unidos e 54% a 68% na Europa. A carga econômica total da doença foi estimada em 8,1 a 14,9 bilhões de dólares anualmente nos Estados Unidos e de 12,5 a 29,1 bilhões de euros na Europa. (23)

Adicionalmente, em estudo de mundo real, realizado nos Estados Unidos, dados sobre pacientes com retocolite ulcerativa no período de 2006 a 2010 foram avaliados para analisar a continuidade e as mudanças nos tratamentos iniciais desses pacientes, bem como os custos associados (cotação do dólar americano de 2011). Verificou-se que, em média, pacientes que apresentaram resposta sub-ótima ao tratamento foram relacionados com uma média maior de custos totais, quando comparados aos pacientes sem resposta sub-ótima ao tratamento (US\$12.679 *versus* US\$9.653;  $p < 0,001$ ). (24)

Em um estudo brasileiro desenvolvido por Fróes *et al.*, 2017 (25), com objetivo de avaliar a incapacidade causada por doenças inflamatórias intestinais na população brasileira e fatores demográficos potencialmente relacionados com o absenteísmo, foi demonstrado que, considerando o gênero dos pacientes, a incapacidade foi predominante em mulheres com retocolite ulcerativa. Ainda, o número médio de dias de absenteísmo para pacientes com retocolite ulcerativa foi de 305,3 dias entre 2010 e 2014. Em termos de custo, o valor de benefícios pagos entre 2010 e 2014 para pacientes com doenças inflamatórias intestinais foi de US\$ 98.098.212, representando aproximadamente 1% do total pago de benefícios pelo INSS.

Em relação à distribuição geográfica dentro do país, as taxas mais elevadas de ausências temporárias de trabalho devido a doenças inflamatórias intestinais ocorreu no Sul, enquanto as menores taxas de absenteísmo foram observadas no Norte e Nordeste. O Sudeste, que é a região mais industrializada do país, teve a segunda maior taxa de cuidados relacionados as doenças inflamatórias intestinais. (25)

No Brasil, considerando os dados do Sistema Único de Informações de Benefícios do Instituto Nacional do Seguro Social, no período de 2010 e 2014, a taxa de benefício por invalidez temporária em pacientes com retocolite ulcerativa variou de 2,5 a 4,0 a cada 100.000 contribuintes, os valores pagos em 2014 como benefício temporário e pensão pagos a cada indivíduo foram US\$2.739,06 e US\$4.867,17, respectivamente. Em 2014, a média de dias de benefício pago foi de 247 dias. (25)



## 2.6 Diagnóstico

No Brasil, segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde publicado em 2013, o diagnóstico da retocolite ulcerativa é baseado no quadro clínico, achados endoscópicos e resultado do exame anatomopatológico. (26)

Para o diagnóstico clínico, deve-se considerar o quadro clínico usual, que consiste em início insidioso de diarreia, sangramento retal, eliminação de muco e dor abdominal. Na história patológica, pode estar presente episódio prévio - semanas ou meses antes - de sangramento retal autolimitado. Os achados mais comuns ao exame físico são palidez, perda de peso, dor abdominal à palpação e evidência de sangramento ao toque retal. (26)

Ainda, para o diagnóstico endoscópico, recomenda-se a realização de uma retossigmoidoscopia flexível na fase aguda para definir as porções acometidas pela doença, devendo ser realizada de preferência sem preparo do intestino e evitando-se a insuflação excessiva de ar. A colonoscopia não é indicada na fase aguda, a não ser que haja dúvida diagnóstica. Os achados clássicos à endoscopia são perda do padrão vascular, enantema, granularidade da mucosa, petéquias, erosões, friabilidade e, em alguns casos, hemorragia. Os achados usualmente são contínuos, em contraste ao acometimento regional visto usualmente na DC. O episódio inicial é leve na maioria dos pacientes e moderado em cerca de 30%, com 1% dos pacientes apresentando doença fulminante. (26)

Para o diagnóstico histológico, o PCDT recomenda o exame anatomopatológico do material obtido por biópsia do cólon que pode mostrar abscessos de criptas e alterações crônicas, como ramificação de criptas, atrofia de glândulas e perda de células caliciformes, entre outras, devendo sempre ser realizado. Estes achados ajudam no diagnóstico diferencial com outras doenças agudas, como diarreias infecciosas. Os principais diagnósticos diferenciais são a DC, proctite actínica, colite isquêmica, gastroenterite infecciosa e colite pseudomembranosa. (26)

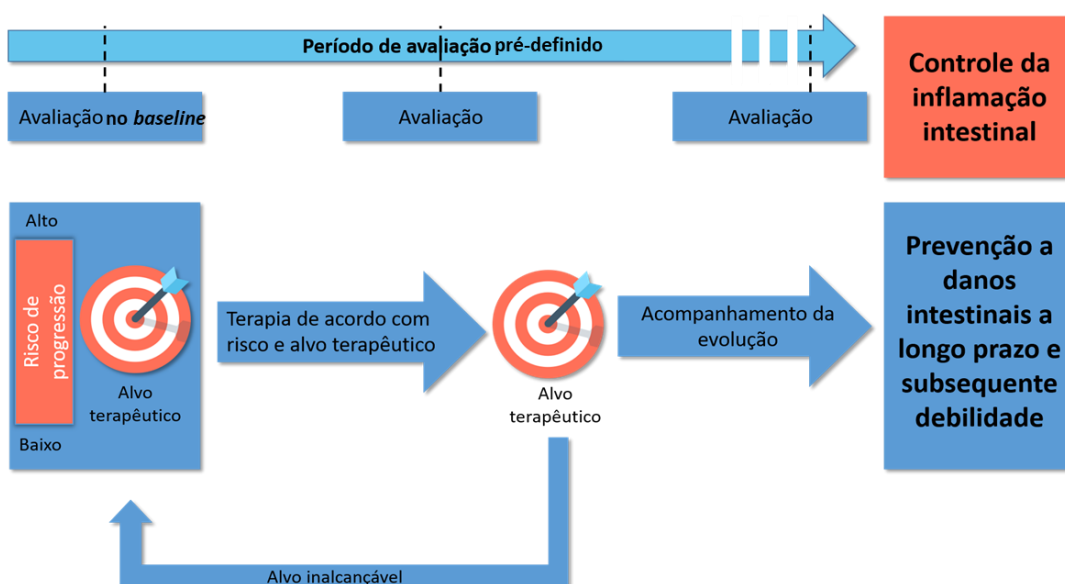
## 2.7 Abordagem terapêutica

Segundo a *European Crohn's Disease and Colitis Organisation* (ECCO), o tratamento da retocolite ulcerativa é baseado na gravidade, distribuição (áreas acometidas pela doença) e no padrão da doença. (27) Historicamente, o manejo terapêutico de pacientes com doenças inflamatórias intestinais foi adaptado para monitorar a apresentação clínica do paciente. Com

a introdução de novos agentes biológicos, o tratamento e o gerenciamento dos pacientes começaram a se concentrar em parâmetros mais objetivos, que incluem alvos endoscópicos e foco no impacto da cicatrização da mucosa, alvos radiológicos e histológicos, desfechos relatados pelo paciente e uso de biomarcadores não invasivos. (28,29)

Para o alcance dos melhores resultados terapêuticos e de monitoramento para os pacientes acometidos pela doença, faz-se necessária a junção de múltiplos fatores, como intervenção precoce da doença, tratamento com metas (*treat to target*), uso de um tratamento individualizado e monitoramento com controle rigoroso da doença. (30) A abordagem de tratamento com metas envolve uma meta de tratamento pré-definida, em acordo com o paciente, com o monitoramento contínuo da atividade da doença e modificando o tratamento até a meta ser atingida. (31)

O tratamento com metas surge como uma nova abordagem terapêutica para a retocolite ulcerativa. Nela, o acompanhamento do paciente ocorre pela avaliação regular da atividade da doença por meio de marcadores biológicos e endoscopia. Esse acompanhamento permite um monitoramento mais preciso, com uma maior eficácia, na manutenção dos pacientes em estado de remissão, reduzindo as exacerbações da doença e as complicações futuras. O algoritmo do tratamento está exemplificado na Figura 1. (28)



**Figura 1. Algoritmo *Treat to Target*. Darr, 2017. (28)**

Além de novas terapias, a qualidade de vida, cada vez mais, tem sido abordada como um importante parâmetro para avaliar a progressão do tratamento. A qualidade de vida do paciente está associada à sua própria percepção do tratamento, adesão e progressão com intervenções mais agressivas, como a cirurgia. (32)

### **2.7.1. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais e internacionais**

#### **Diretrizes nacionais**

##### **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**

Recomenda-se, para o tratamento de proctite e proctossigmoide leve a moderada o uso de supositório de mesalazina durante a fase aguda. Pacientes com proctossigmoidite devem ser tratados com enemas de mesalazina. Os pacientes intolerantes ou que não tiverem condições de aderir à terapia por via retal podem alternativamente ser tratados como preconizado para a pancolite. (3)

Para o manejo de pacientes com colite esquerda e pacientes com pancolite leve a moderada, é recomendado iniciar o tratamento com sulfassalazina, com elevação gradual de dose, de acordo com a tolerância do paciente. Os pacientes que desenvolverem reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfasalazina podem utilizar mesalazina. Nos casos moderados, alternativamente, pode ser usada prednisona. Em casos que responderem apenas parcialmente à prednisona, ou em que não se consiga reduzir a dose do corticoide sem recaídas, deve-se iniciar o uso de azatioprina. (3)

Os pacientes com doença leve a moderada que não responderem às medidas preconizadas acima, da mesma forma que os pacientes com doença grave, devem ser tratados em ambiente hospitalar com hidrocortisona por 7 a 10 dias. Se não houver melhora, esses pacientes devem ser tratados com ciclosporina em centros especializados com seu uso ou com colectomia de urgência. Deve-se evitar o uso narcóticos ou de medicações com efeito anticolinérgico. Havendo melhora, a hidrocortisona deve ser substituída por prednisona, sendo então seguido o tratamento preconizado para pancolite leve a moderada. (3)

Pacientes que tenham tido um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Os demais devem fazer terapia de manutenção por via oral. Inicia-se com sulfasalazina, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente. Em casos de desenvolvimento de reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro evento adverso (EA) grave ao uso da sulfasalazina, pode-se utilizar mesalazina. Para pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticoide sem nova recidiva, pode-se iniciar azatioprina ou mercaptopurina.

Para pacientes que necessitam do uso continuado de azatioprina/6-mercaptopurina por longos períodos, deve ser considerada a possibilidade de se realizar colectomia como forma de evitar as complicações do uso continuado desses medicamentos. Em pacientes com proctite ou proctossigmoidite, alternativamente aos aminossalicilatos por via oral, pode ser feita terapia de manutenção com um supositório de liberação lenta de mesalazina. (3)

### **Diretrizes internacionais**

#### ***European Crohn's Disease and Colitis Organisation (ECCO)***

Para a proctite ativa e moderada, recomenda-se a aplicação de mesalazina tópica de 1g como tratamento de primeira linha, sendo mais efetivo o uso associado da mesalazina tópica com mesalazina oral ou com corticosteroides tópicos. Os pacientes com proctite refratária podem realizar terapia com corticosteroides sistêmicos, imunossupressores e/ou medicamentos biológicos. (27)

Para o tratamento da retocolite ulcerativa do lado esquerdo, a ECCO recomenda como tratamento de primeira linha a utilização de aminossalicilato com enema combinado com mesalazina oral. O uso de corticosteroides sistêmicos é indicado para pacientes com atividade da doença moderada a grave e em pacientes com atividade leve que não apresentaram resposta à mesalazina. (27)

Aos pacientes que apresentarem retocolite ulcerativa ativa grave, recomenda-se como tratamento de primeira linha a administração de corticosteroides intravenosos. O uso de ciclosporina intravenosa é uma alternativa, especialmente em casos de eventos adversos sérios (EASs) devido ao uso de corticosteroides. Os pacientes com retocolite ulcerativa ativa

grave em tratamento com corticosteroides que não apresentarem uma resposta a partir do terceiro dia de tratamento são indicados à terapia com ciclosporina, infliximabe ou tacrolimo. A possibilidade de uma intervenção cirúrgica nesses casos deve ser considerada. (27)

Os tratamentos focados no comportamento da doença incluem, em casos de retocolite ulcerativa dependente de corticosteroides, terapias com tiopurina, anti-TNF- $\alpha$  (preferencialmente combinado com tiopurina, pelo menos para pacientes com doença dependente de corticosteroides que estão sendo tratados com infliximabe), vedolizumabe ou metotrexato. Em casos de falha a tratamento, devem ser consideradas as terapias medicamentosas de segunda linha com anti-TNF alternativo, vedolizumabe ou colectomia. (27)

Em casos refratários a corticosteroides orais, o tratamento administrado deve ser realizado com esteroides intravenosos, anti-TNF (preferencialmente em combinação com tiopurina, pelo menos para pacientes com doença refratária a corticosteroides orais que estão sendo tratados com infliximabe), vedolizumabe ou tacrolimo. Tratamentos de segunda linha com anti-TNF alternativo ou vedolizumabe, ou colectomia também podem ser considerados. (27)

O tratamento com anti-TNF- $\alpha$  combinado com tiopurina (pelo menos com doença refratária a imunomoduladores sendo tratados com infliximabe) ou vedolizumabe é indicado para pacientes refratários a imunomoduladores. Em caso de falha terapêutica, um anti-TNF alternativo ou vedolizumabe deve ser considerado. Só se recomenda o uso de colectomia em casos de não alcance de benefício clínico com tratamentos medicamentosos. (27)

O tratamento de manutenção da remissão busca a eliminação de corticoesteroides e estabilização do quadro clínico. O manejo é feito com aminossalicilatos orais/retais, em combinação com tiopurinas e anti-TNF- $\alpha$  ou vedolizumabe. (27)

### ***American Gastroenterological Association (AGA)***

O AGA define que o tratamento para retocolite ulcerativa se inicia a partir do risco de colectomia, estratificando os pacientes de alto e baixo risco para a intervenção cirúrgica. Os pacientes de baixo risco para colectomia seguem para a terapia de indução e de manutenção de baixo risco. Na terapia de indução, o paciente recebe ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) oral e/ou retal, budesonida oral ou prednisona e/ou corticosteroides retais. Na retocolite ulcerativa distal, 5-ASA retal é a primeira linha terapêutica. Em caso de remissão, o paciente é

direcionado à terapia de manutenção, que é constituída pela administração de 5-ASA oral e/ou retal e supositório de corticosteroides. (33)

A terapia de indução de alto risco consiste em três linhas de tratamento: (i) administração de curta duração de corticosteroides e iniciação de tiopurina; (ii) agentes antagonistas de TNF- $\alpha$  acompanhados ou não de tiopurina; (iii) vedolizumabe, acompanhado ou não de imunomodulador. Em casos de remissão, os pacientes são direcionados aos respectivos tratamentos de manutenção: (i) três opções de linhas de tratamentos – (i.i) tiopurina e supositório de corticosteroides; (i.ii) antagonistas de TNF- $\alpha$  com ou sem tiopurina; (i.iii) vedolizumabe com ou sem tiopurina ou metotrexato (MTX); (ii) continuidade da terapia de indução. Em caso de não remissão ou recidiva nos tratamentos de indução ou de manutenção os pacientes são direcionados a terapia de alto risco não remissiva. (33)

A terapia para alto risco em pacientes sem remissão segue quatro linhas de tratamento: (i) antagonistas de TNF- $\alpha$  +/- tiopurina; (ii) vedolizumabe +/- imunomodulador; (iii) tiopurina otimizada por 6-tioguanina; (iv) proctocolectomia. (33)

Para pacientes internados, a terapia de indução e de manutenção segue três linhas: (i) corticosteroides via intravenosa. Em casos de remissão, a manutenção é realizada com tiopurina, antagonistas de TNF- $\alpha$  (administrados com ou sem tiopurina) ou vedolizumabe (administrados com ou sem imunomodulador). Em caso de falha no tratamento, os pacientes realizam terapia com infliximabe, ciclosporina ou colectomia; (ii) infliximabe. Em casos de remissão: continuação do tratamento com ou sem tiopurina. Em caso de falha no tratamento: colectomia; (iii) ciclosporina via intravenosa. Em caso de remissão: tiopurina, antagonistas de TNF- $\alpha$  (com ou sem tiopurina) ou vedolizumabe (com ou sem imunomodulador). Em caso de falha no tratamento: colectomia. (33)

### **2.7.2. Limitações com o tratamento atual**

A retocolite ulcerativa é uma doença que apresenta um grande impacto no âmbito clínico, social e econômico, sendo classificada como uma condição que resulta em uma carga significativa na vida dos pacientes. (34) Atualmente, a colectomia é o tratamento disponível no Rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para pacientes com retocolite ulcerativa.

Sabe-se que aproximadamente 27% dos pacientes com retocolite ulcerativa grave e aguda são submetidos à colectomia, e colite extensa é um fator de risco para a cirurgia. A probabilidade cumulativa de colectomia em relação ao tempo de diagnóstico foi relatado como 13,1% em 5 anos [intervalo de confiança (IC) 95%: 9,4% a 16,6%], 18,9% em 10 anos (IC 95%: 14,4% a 23,3%), e 25,4% em 20 anos (IC 95%: 19,8% a 30,8%). Embora os procedimentos sejam considerados seguros e razoavelmente eficazes, eles também estão associados a uma série de complicações que podem limitar significativamente a funcionalidade gastrointestinal do paciente. (35,36)

O principal risco relacionado à realização desses procedimentos é a falha da bolsa de ileostomia. Essa complicação é definida como uma condição que leva à necessidade da realização de um desvio permanente da ileostomia ou excisão da bolsa. (36) Em um estudo de Leowardi e colaboradores, 2010 (36), 37 de 294 pacientes (12,6%) que foram submetidos à anastomose ileal apresentaram falha na bolsa, enquanto 15 pacientes (5,1%) tiveram sua bolsa excisada e 22 (7,5%) tiveram um desvio de ileostomia. O tempo mediano entre a realização da cirurgia e a falha da bolsa foi de 4,5 anos. Outros riscos associados a pós-proctocolectomia incluem bolsites, abscessos pélvicos, fístulas de bolsa, obstrução do intestino delgado, estenose anastomótica, sangramento pós-operatório, incontinência fecal, disfunção sexual, infecções, retardo na cicatrização e danos nervais. (37) Uma análise retrospectiva de 666 pacientes com retocolite ulcerativa submetidos a uma colectomia relatou que 27% tiveram complicações pós-operatórias graves, com a taxa de mortalidade sendo de 1,5%. (37)

Em relação a recuperação pós-operatória, os pacientes com alteração no funcionamento do trato gastrointestinal e submetidos a cirurgias de grande porte apresentam perda ponderal progressiva e alteração no seu estado nutricional, relacionando-se diretamente com a sua evolução clínica, podendo aumentar o tempo de internação e de complicações durante o período de hospitalização. (38)

O tempo de internação e o aparecimento de complicações no pós-operatório podem ser influenciados por diversos fatores, tais como: o estado nutricional no momento da admissão e durante o período de internação, a idade, a patologia de base instalada e o seu estágio, o tempo de jejum no período pré e pós-operatório, a presença de sintomas gastrointestinais que prejudicam a ingestão e absorção dos alimentos, o uso de suplementação de nutrientes, assim como a via de administração da dieta. (38)

Nesse cenário, observa-se que existe uma lacuna no tratamento da retocolite ulcerativa. Como dito anteriormente, para o alcance dos melhores resultados no tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa, é necessária a realização de uma intervenção precoce, do monitoramento do tratamento com um controle rigoroso, existência de um tratamento individualizado e um tratamento com metas (*treat to target*). (7) Portanto, faz-se necessário o desenvolvimento de medicamentos que para pacientes que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes tanto ao tratamento cirúrgico convencional.

Atualmente, os corticosteroides, imunossupressores e os antagonistas de TNF- $\alpha$  tornaram-se os medicamentos utilizados para o tratamento da retocolite ulcerativa. (34) Em relação aos tratamentos convencionais, em um estudo desenvolvido por Feitosa *et al.*, 2017 (39), observaram-se taxas de resposta de 78,0% (intervalo de confiança [IC] 95%: 71,0 a 85,0%) e 88,0% (IC 95%: 80,0 a 96,0%) para azatioprina após 6 e 12 meses, respectivamente; tacrolimo apresentou uma maior resposta clínica *versus* placebo (risco relativo [RR]: 4,61; IC 95%: 2,09 a 10,17), com efeito clínico durável. Para a indução da remissão, o MTX não foi eficaz *versus* placebo (RR: 0,96; IC 95%: 0,58 a 1,59). Para a manutenção da remissão, o estudo não apresentou evidência para apoiar o uso de MTX (RR: 0,64; IC 95%: 0,28 a 1,45 *versus* placebo em 36 semanas). Para a cicatrização da mucosa, a metanálise mostrou uma taxa de remissão endoscópica favorável azatioprina até 12 meses para retocolite ulcerativa (70%).

Adicionalmente, destaca-se que os corticosteroides não podem ser usados para tratamento de manutenção devido ao seu perfil de segurança com uso em longo prazo. A utilização prolongada dos corticoides leva à síndrome de Cushing iatrogênica, caracterizada pela desfiguração cosmética (*moon face*, giba dorsal, estrias), ganho de peso com acúmulo de gordura centripetamente, redução da tolerância a carboidratos, fragilidade vascular, pele fina, miopatia e fraqueza muscular, hipertensão arterial, osteoporose, maior suscetibilidade a infecções e alterações psiquiátricas. Ainda, alguns eventos menos comuns, como a hipertensão intracraniana benigna, necrose avascular óssea e glaucoma, teriam maior relação com a síndrome de Cushing iatrogênica. (40)

Variados esquemas terapêuticos têm sido propostos com o intuito de minimizar os EAs advindos do crônico de corticoides. O mais efetivo é o emprego em dias alternados, diminuindo a influência sobre o eixo hipotálamo hipófise-adrenal. No entanto, a incidência de osteoporose não é reduzida, apesar dessas tentativas. (40) A administração retal ou tópica de



corticosteroides é frequentemente testada primeiro, seguida pela administração oral e parenteral, a menos que a atividade da doença justifique um tratamento mais agressivo em um estágio anterior. (12,15)

Com relação aos anti-TNFs, evidências disponíveis demonstraram que apesar da eficácia comparada aos tratamentos convencionais, uma proporção considerável de pacientes com doenças inflamatórias intestinais (entre 20% e 40%) não responderá à terapia de indução (isto é, não resposta primária) ou perderá resposta ao longo do tempo. (14,41) A taxa relatada de não resposta secundária variou de cerca de 10% ao ano, em estudos menores, a 50% ao ano em ensaios controlados com placebo. (42) A não resposta secundária é frequentemente gerenciada através da intensificação da dose do anti-TNF, seja aumentando a dose ou diminuindo o intervalo entre doses, resultando em aumento dos custos do tratamento. (43–45)

Nesse contexto, a incorporação de agentes biológicos com mecanismos de ação alternativos, como vedolizumabe, ao rol de procedimentos da ANS para a retocolite ulcerativa, configura uma nova alternativa terapêutica para pacientes que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes tanto ao tratamento convencional, quanto ao tratamento com um agente anti-TNF- $\alpha$ .

- Atualmente, o manejo de pacientes com retocolite ulcerativa no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro é realizado por meio do tratamento cirúrgico convencional;
- Apesar de eficaz, esse procedimento está associado a diversas complicações pós operatórias, como bolsites, abscessos pélvicos, fístulas de bolsa e obstrução do intestino delgado;
- Dessa forma, para o alcance de melhores resultados terapêuticos e de monitoramento para os pacientes acometidos pela doença, faz-se necessário o uso de medicamentos com melhores resultados de eficácia e segurança que a terapia convencional, como os corticosteroides, imunossupressores e antagonistas de TNF- $\alpha$ ;
- Entretanto, considerando o perfil de segurança das três classes terapêuticas, o uso de corticosteroides em longo prazo pode acarretar diversas complicações;
- Nesse cenário, destaca-se que o uso de anti-TNF e imunossupressores (como o vedolizumabe) configura uma nova alternativa terapêutica para pacientes que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes tanto ao tratamento convencional.

### 3. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Entyvio® (vedolizumabe) é um medicamento biológico imunossupressor, que atua de forma seletiva no intestino. Consiste em um anticorpo monoclonal humanizado (IgG1) antagonista do receptor de integrina  $\alpha 4\beta 7$ , expressada preferencialmente em linfócitos T auxiliares de memória alojados no intestino. Sua seletividade foi desenvolvida visando evitar a ocorrência de EAS causados por outros antagonistas de receptor de integrina não seletivos. (46) O medicamento teve processo acelerado de registro pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), obtendo indicações de uso aprovadas concomitantemente para DC e retocolite ulcerativa. (47)

Entyvio® (vedolizumabe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com retocolite 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 TNF- $\alpha$ . (48)

As principais características de Entyvio® (vedolizumabe) podem ser observadas na Tabela 2.

**Tabela 2. Características do Entyvio®. Adaptado da bula. (48)**

<b>Classe medicamentosa</b>	Agente biológico (antagonista de receptor de integrina $\alpha 4\beta 7$ ).
<b>Apresentação</b>	Entyvio® 300 mg; pó liofilizado. Pó liofilizado para solução injetável em frasco de uso único contendo 300 mg de vedolizumabe. Deve ser reconstruído e diluído. Após a reconstituição cada mL contém 60 mg de vedolizumabe.
<b>Composição</b>	<b>Princípio ativo:</b> cada frasco contém 300 mg de vedolizumabe. <b>Excipientes:</b> sacarose, histidina, monoclóridrato de histidina, clóridrato de arginina e polissorbato 80.

O *Food and Drug Administration* (FDA) recomenda a administração de Entyvio® (vedolizumabe) para pacientes com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave que apresentaram resposta não adequada, perda de resposta ou se apresentaram intolerantes ao tratamento com bloqueadores de TNF, imunomoduladores ou corticosteroides; ou que demonstraram dependência em relação corticosteroides para a indução e manutenção da

26

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

resposta e da remissão clínica, melhora da cicatrização da mucosa e para o alcance da remissão livre de corticosteroides. (49) Ainda, segundo o *National Institute for Health and Care Excellence*, o uso de Entyvio® (vedolizumabe) é recomendado para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave. (50)

De acordo com o artigo publicado por Click *et al.*, 2018 (51), vedolizumabe é considerado o tratamento mais seguro para pacientes acometidos por Doenças Inflamatórias. Foi proposta uma pirâmide de segurança sobre as medicações para tratamento das Doenças Inflamatórias, sendo que esta pirâmide reflete a opinião dos autores, interpretação de dados disponíveis e prática clínica. Os seguintes fármacos foram avaliados: vedolizumabe, ustekinumabe, anti-TNF em monoterapia, tiopurinas ou tofacitinibe, associação de tiopurina com anti-TNF e corticosteroides.

### **3.1. Posologia e modo de administração para retocolite ulcerativa**

A dose indicada de Entyvio® (vedolizumabe) é de 300 mg, sendo administrada por infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 e, posteriormente, a cada oito semanas (Q8W).

A continuação do tratamento em pacientes com retocolite ulcerativa deve ser reconsiderada com cuidado se não houver evidência de benefício terapêutico em 10 semanas. Alguns pacientes que apresentaram redução da resposta podem se beneficiar de um aumento na frequência do tratamento para 300 mg de Entyvio® (vedolizumabe) a cada quatro semanas. (48)

### **3.2. Mecanismo de ação**

Ao se ligar à integrina  $\alpha 4\beta 7$ , Entyvio® (vedolizumabe) impede a adesão de linfócitos T auxiliares de memória à molécula 1 de adesão celular de endotélio de mucosa (MAdCAM-1), inibindo o fluxo migratório para o local de acometimento, contribuindo para a diminuição do processo inflamatório intestinal. O fato do Entyvio® (vedolizumabe) não se ligar ou inibir as funções das integrinas  $\alpha 4\beta 1$  e  $\alpha E\beta 7$  faz com que os processos inflamatórios sistêmicos e do sistema nervoso central não sejam afetados, evitando sua associação com possíveis EAS como a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). (48)

### **3.3.1. Integrina $\alpha 4\beta 7$**

A integrina  $\alpha 4\beta 7$  é expressa em linfócitos T auxiliares de memória que, ao transmigrarem para o trato gastrointestinal, desencadeiam o processo inflamatório característico da retocolite ulcerativa. A MAdCAM-1 é expressa principalmente no endotélio do intestino delgado e no cólon, atuando no auxílio do alojamento e da transmigração de linfócitos T auxiliares de memória em tecidos do trato gastrointestinal, por meio do endotélio vascular. As moléculas de integrina  $\alpha 4\beta 7$  encontram-se superexpressas em pacientes com retocolite ulcerativa. (46,52)

## 4. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

### 4.1. Questão do estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 3).

**Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.**

<b>P - População</b>	Pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um anti-TNF- $\alpha$ .
<b>I - Intervenção</b>	Entyvio® (vedolizumabe).
<b>C – Comparação</b>	Sem restrição de comparador.
<b>O – Desfechos</b>	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental, razão de custo-utilidade incremental, custo-consequência, custo-benefício e análise de impacto orçamentário.
<b>Desenho de Estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados de fase III, estudos observacionais e avaliações econômicas.

TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa.

**Pergunta:** Vedolizumabe (Entyvio®) é eficaz, seguro e custo-efetivo no tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um anti-TNF- $\alpha$ .

#### 4.1.1. Intervenção

Vedolizumabe (Entyvio®).

#### **4.1.2. População**

Pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um anti-TNF- $\alpha$ .

#### **4.1.3. Comparação**

Optou-se por uma estratégia sem restrição de comparadores uma vez que atualmente não existem opções terapêuticas disponíveis no Rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um anti-TNF- $\alpha$ .

### **4.2. Estratégia de busca**

#### **4.2.1. Fontes de dados**

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados de fase III, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram Entyvio® (vedolizumabe) no tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um anti-TNF- $\alpha$ . As buscas eletrônicas foram realizadas até janeiro de 2019 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

#### **4.2.2. Vocabulário controlado**

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 4). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (Tabela 5).

**Tabela 4. Termos utilizados nas estratégias de busca.**

	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro econômico
<b>PUBMED</b>	(("Proctocolitis"[Mesh] OR "Rectocolitis" OR "Rectocolitis, Hemorrhagic" OR "Hemorrhagic Rectocolitis" OR "Proctocolitis, Hemorrhagic" OR "Hemorrhagic Proctocolitis" OR "Rectocolitis, Ulcerative" OR "Rectocolitides, Ulcerative" OR "Ulcerative Rectocolitides" OR "Ulcerative Rectocolitis" OR "Ulcerative Proctocolitis" OR "Proctocolitis, Ulcerative" OR "Proctocolitides, Ulcerative" OR "Ulcerative Proctocolitides" OR "Proctosigmoiditis" OR "Rectosigmoiditis")	("vedolizumab" [Supplementary Concept] OR "Entyvio" OR "MLN0002")	(((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))))
<b>LILACS</b>	(("Proctocolite" OR "Proctocolitis" OR "Proctocolitis")	("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002")	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.



Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

<b>CRD</b>	("Proctocolitis" OR "Rectocolitis, Ulcerative")	("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002")	-
<b>BIBLIOTECA COCHRANE</b>	("Proctocolitis" OR "Rectocolitis, Ulcerative")	("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002")	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

**Tabela 5. Estratégias de busca.**

---

**PUBMED**

▪ **BUSCA SIMPLES**

((("Proctocolitis"[Mesh] OR "Rectocolitis" OR "Rectocolitis, Hemorrhagic" OR "Hemorrhagic Rectocolitis" OR "Proctocolitis, Hemorrhagic" OR "Hemorrhagic Proctocolitis" OR "Rectocolitis, Ulcerative" OR "Rectocolitides, Ulcerative" OR "Ulcerative Rectocolitides" OR "Ulcerative Rectocolitis" OR "Ulcerative Proctocolitis" OR "Proctocolitis, Ulcerative" OR "Proctocolitides, Ulcerative" OR "Ulcerative Proctocolitides" OR "Proctosigmoiditis" OR "Rectosigmoiditis") AND ("vedolizumab" [Supplementary Concept] OR "Entyvio" OR "MLN0002"))

**Resultados: 161 títulos.**

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

((("Proctocolitis"[Mesh] OR "Rectocolitis" OR "Rectocolitis, Hemorrhagic" OR "Hemorrhagic Rectocolitis" OR "Proctocolitis, Hemorrhagic" OR "Hemorrhagic Proctocolitis" OR "Rectocolitis, Ulcerative" OR "Rectocolitides, Ulcerative" OR "Ulcerative Rectocolitides" OR "Ulcerative Rectocolitis" OR "Ulcerative Proctocolitis" OR "Proctocolitis, Ulcerative" OR "Proctocolitides, Ulcerative" OR "Ulcerative Proctocolitides" OR "Proctosigmoiditis" OR "Rectosigmoiditis") AND ("vedolizumab" [Supplementary Concept] OR "Entyvio" OR "MLN0002")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))

**Resultados: 8 títulos.**

---

## LILACS

### BUSCA SIMPLES

((("Proctocolite" OR "Proctocolitis" OR "Proctocolitis ") AND ("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002")))

**Resultado: 0 títulos.**

### BUSCA ECONÔMICA

((("Proctocolite" OR "Proctocolitis" OR "Proctocolitis ") AND ("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002")) AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Beneficio" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Coseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Coseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

**Resultado: 0 títulos.**

## CRD

### BUSCA SIMPLES

((("Proctocolitis" OR "Rectocolitis, Ulcerative") AND ("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002")))

**Resultados: 0 títulos.**

## COCHRANE

### BUSCA SIMPLES

((("Proctocolitis" OR "Rectocolitis, Ulcerative") AND ("vedolizumab" OR "Entyvio" OR "MLN0002")))

**Resultados: 4 títulos (revisões completas).**

### **4.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos**

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados de fase III, estudos observacionais e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave fase ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um anti-TNF- $\alpha$ , e que utilizassem vedolizumabe.

Os seguintes critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos com comparadores atualmente não reembolsados no contexto da ANS.

### **4.4. Critérios de qualidade**

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

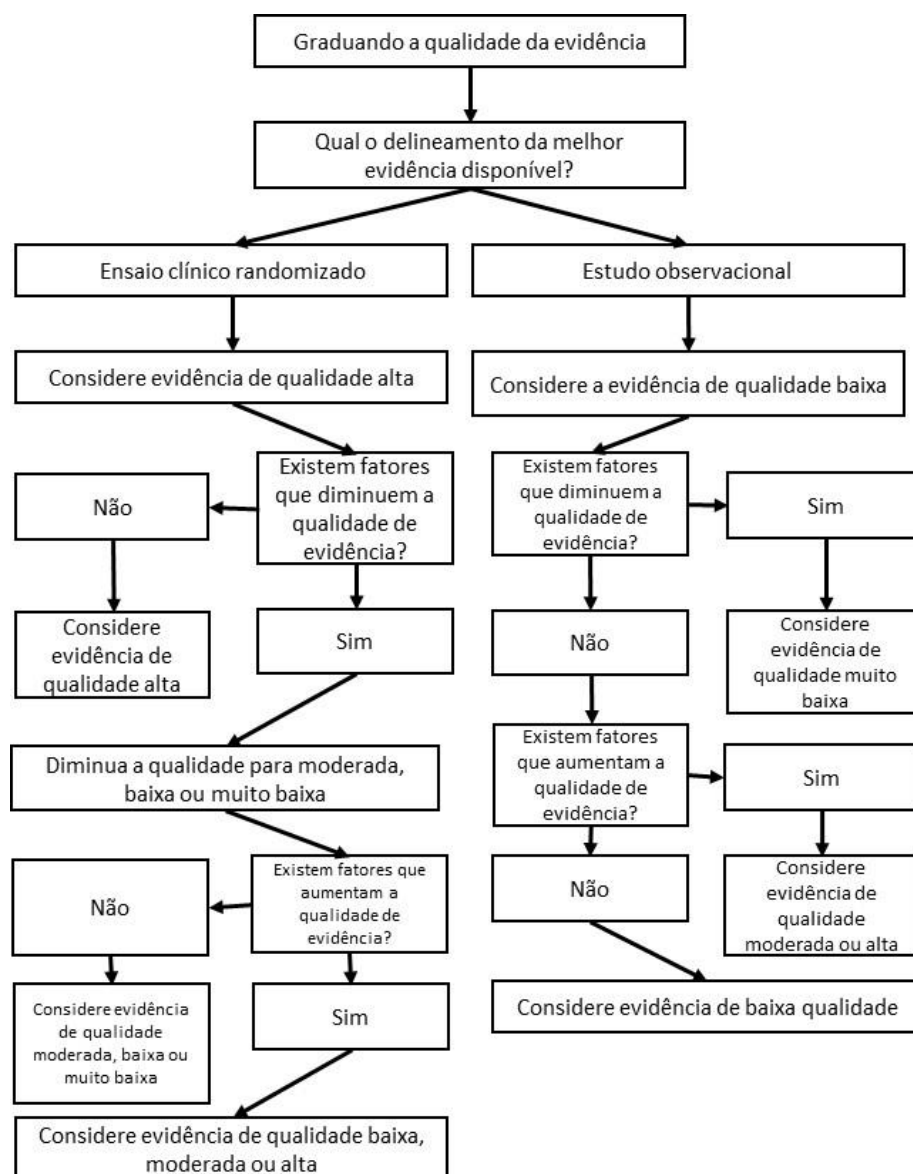
#### **4.4.1. Avaliação crítica**

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (53), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com cada questionário recomendado por tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 2 deste documento.

#### 4.4.2. Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (53), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito abaixo na Figura 2.



**Figura 2. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência. Ministério da Saúde, 2014. (53)**

## **4.5. Resultados da busca realizada**

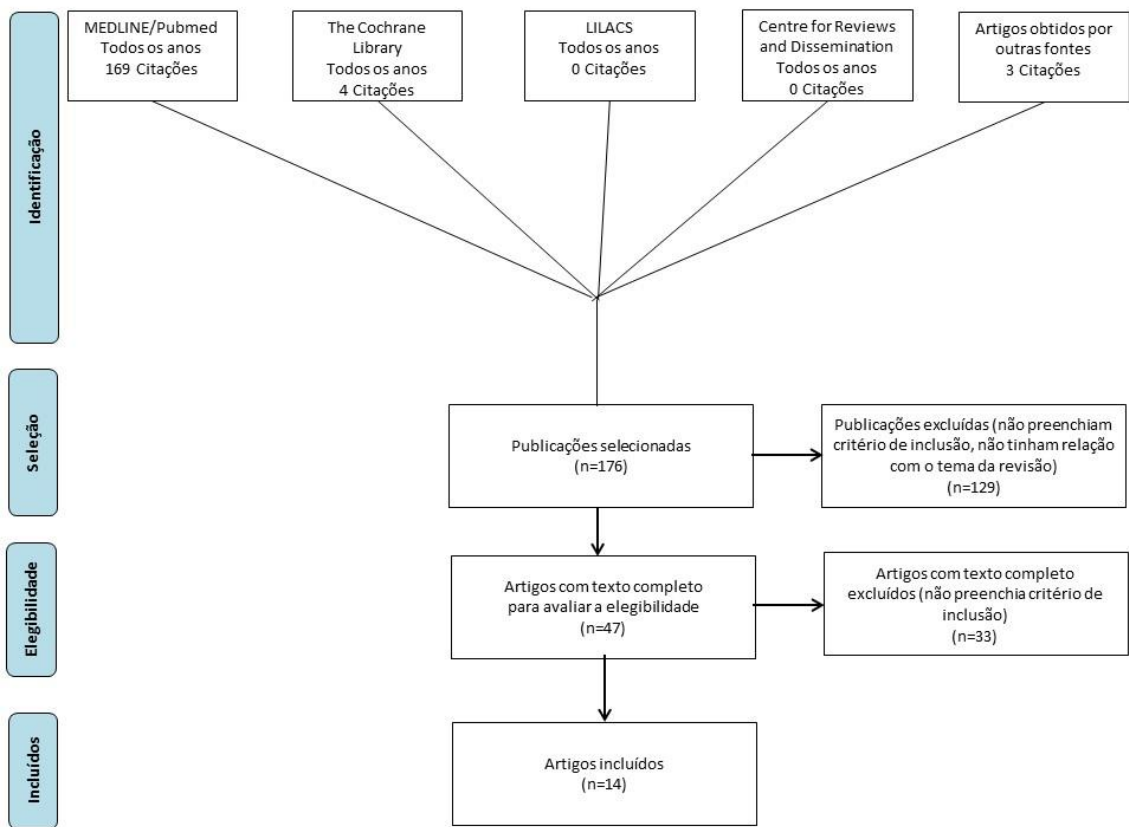
### **4.5.1. Seleção dos artigos**

Após a realização da busca nas bases de dados, 176 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 47 estudos para leitura na íntegra. Desses, 14 estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão (Figura 3; Tabela 6).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os resumos dos estudos estão apresentados na Tabela 14,

Tabela 15,

Tabela 16 e , com suas respectivas classificações para o nível de evidência e grau de recomendação (Anexo 3). Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 4.



**Figura 3. Fluxograma de seleção de estudos.**

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Tabela 6. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.**

Autores	Publicação	Ano	Referência
1. Feagan <i>et al.</i>	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2013	(54)
2. Feagan <i>et al.</i>	<i>Aliment Pharmacol Ther</i>	2017	(55)
3. Feagan <i>et al.</i>	<i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i>	2017	(56)



4.	Loftus <i>et al.</i>	<i>Journal of Crohn's and Colitis</i>	2013	(57)
5.	Noman <i>et al.</i>	<i>Journal of Crohn's and Colitis</i>	2017	(58)
6.	Narula <i>et al.</i>	<i>The American College of Gastroenterology</i>	2018	(59)
7.	Shelton <i>et al.</i>	<i>Inflamm Bowel Dis</i>	2015	(60)
8.	Amiot <i>et al.</i>	<i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i>	2016	(67)
9.	Amiot <i>et al.</i>	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i>	2017	(61)
10.	Baumgart <i>et al.</i>	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i>	2016	(62)
11.	Vivio <i>et al.</i>	<i>Journal of Crohn's and Colitis</i>	2016	(63)
12.	Stallmach <i>et al.</i>	<i>Alimentary Pharmacology and Therapeutics</i>	2016	(64)
13.	Macaluso <i>et al.</i>	<i>Digestive and Liver Disease</i>	2018	(65)
14.	Hoffmann <i>et al.</i>	<i>Dig Dis</i>	2018	(66)

#### 4.5.2. Descrição dos estudos

### ESTUDOS CLÍNICOS

#### Estudo GEMINI 1

Feagan *et al.*, 2013 (54), realizaram um ensaio clínico randomizado de fase III, duplo-cego, controlado por placebo, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do vedolizumabe como terapia de indução e de manutenção para pacientes com retocolite ulcerativa. A dosagem de vedolizumabe administrada foi de 300 mg, via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e a cada 8 semanas a partir da semana 14.

Foram incluídos pacientes adultos ( $\geq 18$  anos e  $\leq 80$  anos) com retocolite ulcerativa ativa, com pontuação no *Mayo score* de 6 a 12, com um subescore de sigmoidoscopia de pelo menos 2 pontos. Adicionalmente, os pacientes elegíveis apresentaram a extensão da doença de 15 cm ou mais a partir da borda anal. Outros critérios de elegibilidade incluíram resposta malsucedida ao tratamento anterior (glicocorticoides, medicamentos imunossupressores ou

antagonistas de TNF- $\alpha$ ) ou manifestação de EAs indesejáveis com terapias previamente administradas. Os pacientes foram considerados inelegíveis caso tivessem sido tratados com qualquer anti-TNF- $\alpha$  em até 60 dias antes do recrutamento ou em caso de uso de talidomida, ciclosporina e dos medicamentos em investigação em até 30 dias até o recrutamento. A administração prévia de biológicos como vedolizumabe, natalizumabe, efalizumabe ou rituximabe também foi classificada como critério de exclusão.

Os pacientes recrutados para o estudo foram divididos em duas coortes. Na coorte para terapia de indução, os pacientes foram randomizados em uma proporção de 3:2 para receberem vedolizumabe ou placebo nos dias 1 e 15, sendo definida como coorte 1 [população por intenção de tratar (ITT)]. Com a finalidade de atender os requisitos de tamanho de amostra para a terapia de manutenção, pacientes adicionais foram recrutados em um grupo aberto (coorte 2), que recebeu o mesmo regime de indução que a coorte 1.

Pacientes de ambas as coortes que apresentaram resposta ao tratamento com vedolizumabe na semana 6 foram randomicamente realocados, em uma proporção de 1:1:1, para o tratamento com vedolizumabe Q8W (com placebo sendo administrado em todas as outras visitas para preservar o cegamento do estudo), vedolizumabe a cada 4 semanas (Q4W) ou placebo por até 52 semanas.

O acompanhamento dos pacientes selecionados para o estudo ocorreu nas semanas 2, 4 e 6 durante a terapia de indução e, posteriormente, Q4W até a semana 52. Em cada visita, o *Partial Mayo score (pMayo)* foi registrado, os EAs foram reportados e os questionários de sintomas neurológicos foram aplicados.

Os desfechos foram divididos em duas categorias: para terapia de indução e terapia de manutenção. O desfecho primário para terapia de indução foi a resposta clínica na semana 6 definida pela redução de pelo menos 30% no *Mayo score* em relação ao *baseline*, juntamente com o decréscimo de 1 ponto na subescala de sangramento retal ou um escore absoluto de sangramento retal de 0 ou 1. Os desfechos secundários na semana 6 incluíram remissão clínica (definida por um *Mayo score*  $\leq 2$  e nenhum subescore maior do que 1 ponto) e cicatrização da mucosa (definido por um *Mayo endoscopic subscore* [MES] de 0 ou 1).

Em relação à terapia de manutenção, o desfecho primário foi definido como remissão clínica na semana 52. Os desfechos secundários incluíram: resposta clínica durável (resposta nas semanas 6 e 52), remissão clínica durável (remissão nas semanas 6 e 52), cicatrização da

mucosa na semana 52 e remissão clínica livre de glicocorticoides na semana 52 para pacientes que receberam glicocorticoides no *baseline*. A QVRS dos pacientes foi avaliada com o uso do *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ).

Um total de 1.406 pacientes foram avaliados. Desses, 895 foram incluídos no estudo. Para a avaliação da terapia de indução, 225 pacientes foram randomizados para o grupo vedolizumabe, enquanto 149 receberam placebo (coorte 1). Um total de 521 pacientes (coorte 2) receberam vedolizumabe de forma aberta. As características do *baseline* entre os grupos de estudo foram similares na coorte 1. Pacientes de ambas as coortes que apresentaram resposta ao vedolizumabe na semana 6 foram alocados para a terapia de manutenção, com 122, 125 e 126 pacientes randomizados para os grupos de tratamento com vedolizumabe Q8W, vedolizumabe Q4W e placebo a cada 8 semanas, respectivamente. Não houve diferença clinicamente significativa nas características demográficas, do *baseline* e no histórico de medicamentos entre os três grupos de terapia de manutenção ou entre os pacientes da coorte 1 (121 pacientes) e aqueles que entraram a partir da coorte 2 (252 pacientes).

### **Terapia de indução**

Na semana 6, 106 dos 225 pacientes (47,1%) que foram tratados com vedolizumabe e 38 dos 149 (25,5%) pacientes que receberam placebo obtiveram uma resposta clínica (diferença com ajuste para fatores de estratificação: 21,7 pontos percentuais; intervalo de confiança (IC) 95%: 11,6 a 31,7;  $p < 0,001$ ) (Tabela 7).

A remissão clínica dos pacientes foi alcançada em 38 pacientes (16,9%) tratados com vedolizumabe e em 8 pacientes (5,4%) que receberam placebo ( $p = 0,001$ ). As taxas de cicatrização da mucosa foram de 40,9% (92 de 225 pacientes) com o vedolizumabe e de 24,8% (37 de 149 pacientes) com placebo ( $p = 0,001$ ). Na coorte 2, 231 dos 521 pacientes (44,3%) obtiveram resposta clínica, 100 pacientes (19,2%) obtiveram remissão clínica e 191 pacientes (36,7%) apresentaram cicatrização da mucosa.

**Tabela 7. Resultados dos desfechos avaliados na semana 6 na terapia de indução. Feagan, 2013. (54)**

Desfecho	Placebo (n = 149)	Vedolizumabe (n = 225)	Diferença em pontos percentuais	Valor de p
----------	-------------------	------------------------	---------------------------------	------------

43

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

	(IC 95%)*			
	n (%)			
<b>Resposta clínica†</b>	38 (25,5)	106 (47,1)	21,7 (11,6 a 31,7)	<0,001
<b>Remissão clínica‡</b>	8 (5,4)	38 (16,9)	11,5 (4,7 a 18,3)	0,001
<b>Cicatrização da mucosa§</b>	37 (24,8)	92 (40,9)	16,1 (6,4 a 25,9)	0,001

IC: intervalo de confiança; TNF: fator de necrose tumoral; MES: *Mayo endoscopic subscore*.

\*: diferenças em pontos percentuais foram ajustadas para dois fatores de estratificação: uso concomitante ou não uso de glicocorticoides e uso concomitante ou não uso de agentes imunossupressores ou uso prévio ou não uso de anti-TNF;

†: resposta clínica foi definida como a redução do *Mayo score* de pelo menos três pontos e uma diminuição de pelo menos 30% do escore do *baseline*, com uma diminuição de pelo menos um ponto na subescala de sangramento retal ou um escore absoluto de sangramento retal de 0 ou 1;

‡: remissão clínica foi definida como um *Mayo score* ≤ 2 e nenhum subscore maior que 1;

§: cicatrização da mucosa foi definida como um MES de 0 ou 1.

### **Terapia de manutenção**

Na semana 52, os pacientes que foram randomizados para continuarem recebendo a terapia com vedolizumabe foram mais propensos à remissão clínica, quando comparados com aqueles que trocaram o tratamento com vedolizumabe para placebo (51 de 122 pacientes [41,8%] que receberam vedolizumabe Q8W e 56 de 125 pacientes [44,8%] administrados com vedolizumabe Q4W *versus* 20 de 126 pacientes [15,9%] que receberam placebo; diferença ajustada para o vedolizumabe Q8W *versus* placebo: 26,1%; IC 95%: 14,9 a 37,2; p<0,001; diferença ajustada para vedolizumabe Q4W *versus* placebo: 29,1%. IC 95%: 17,9 a 40,4; p<0,001).

A Tabela 8 apresenta os resultados para os desfechos avaliados durante a terapia de manutenção do estudo.

**Tabela 8. Resultados dos desfechos avaliados na terapia de manutenção. Feagan, 2013. (54)**

Desfecho	Placebo (n= 126)	Vedolizumabe a cada 8 semanas (n = 122)	Vedolizumabe a cada 4 semanas (n = 125)	Diferença entre grupos			
				Vedolizumabe 8 semanas versus placebo	Valor de p	Vedolizumabe 4 semanas versus placebo	Valor de p
Número/número total (%)				Pontos percentuais (IC 95%)		Pontos percentuais (IC 95%)	
Remissão clínica na semana 52	20/126 (15,9)	51/122 (41,8)	56/125 (44,8)	26,1 (14,9-37,2)	< 0,001	29,1 (17,9-40,4)	< 0,001
Resposta clínica durável†	30/126 (23,8)	69/122 (41,8)	62/125 (52,0)	32,8 (20,8-44,7)	< 0,001	28,5 (16,7-40,3)	< 0,001
Remissão clínica durável‡	11/126 (8,7)	25/122 (20,5)	30/125 (24,0)	11,8 (3,1-20,5)	0,008	15,3 (6,2-24,4)	0,001
Cicatrização da mucosa na semana 52	25/126 (19,8)	63/122 (51,6)	70/125 (56,0)	32,0 (20,3-43,8)	< 0,001	36,3 (24,4-48,3)	< 0,001
Remissão livre de corticoide na semana 52§	10/72 (13,9)	22/70 (31,4)	33/73 (45,2)	17,6 (3,9-31,3)	0,01	31,4 (16,6-46,2)	< 0,001

IC: intervalo de confiança; TNF: fator de necrose tumoral.

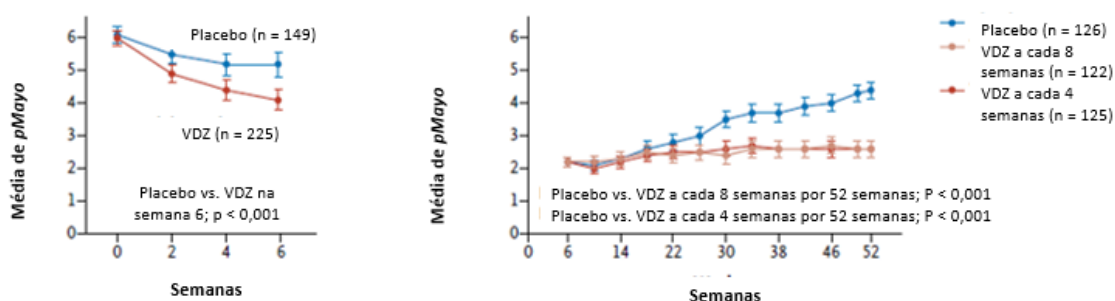
\*: diferenças em pontos percentuais foram ajustadas para três fatores de estratificação: coorte, uso concomitante ou não uso de glicocorticoides e uso concomitante ou não uso de agentes imunossupressores ou uso prévio ou não uso de anti-TNF;

†: resposta clínica durável foi definida como resposta clínica na semana 6 e na semana 52;

‡: remissão clínica durável foi definida como remissão clínica na semana 6 e na semana 52;

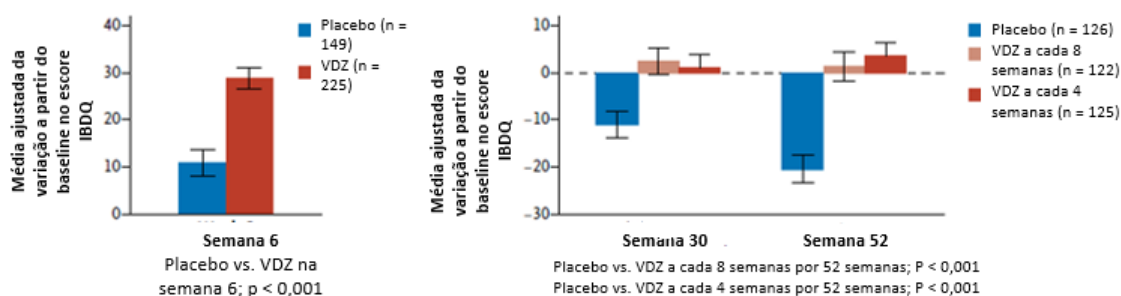
§: esse desfecho foi avaliado em pacientes que receberam glicocorticoides no *baseline*.

As taxas de resposta clínica durável, remissão clínica durável, cicatrização de mucosa e remissão livre de glicocorticoides foram maiores em pacientes que receberam a terapia com vedolizumabe em comparação aos pacientes que receberam placebo. Os autores também encontraram que o tratamento concomitante com outros glicocorticoides, imunossupressores ou tratamento prévio com antagonistas de TNF- $\alpha$  não afetaram a eficácia de vedolizumabe. Adicionalmente, pacientes que foram tratados com vedolizumabe apresentaram maiores melhoras no *pMayo*, escore IBDQ (avaliador de qualidade de vida), concentração de calprotectina fecal e uso de glicocorticoides, quando comparados aos pacientes do grupo placebo (Figura 4; Figura 5; Figura 6; Figura 7).



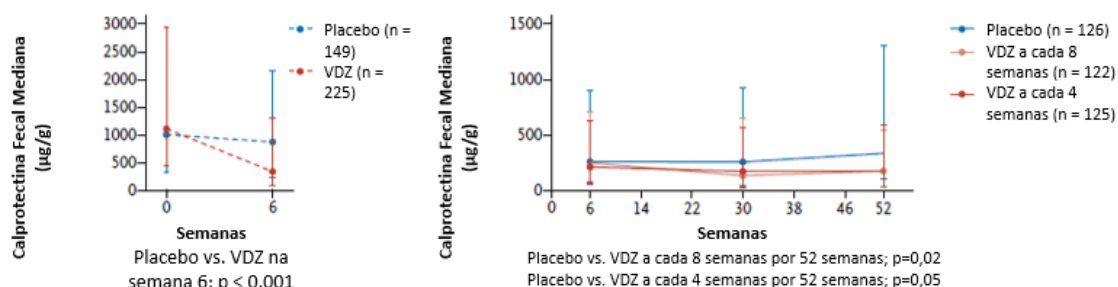
**Figura 4. Desfechos exploratórios de vedolizumabe como terapia de indução e manutenção: *pMayo*, variando de 0 a 9, com escores maiores indicando maior atividade da doença. Feagan, 2013. (54)**

VDZ: vedolizumabe; *pMayo*: *partial Mayo score*.



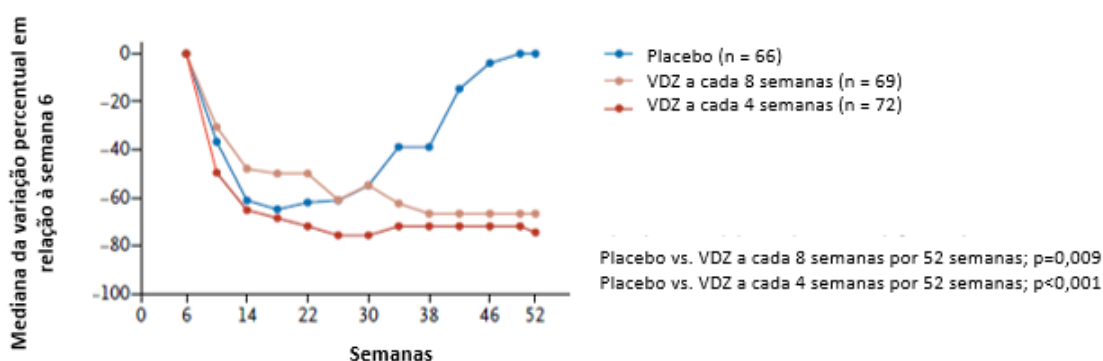
**Figura 5. Desfechos exploratórios de vedolizumabe como terapia de indução e manutenção: Escores do IBDQ, que variam de 0 a 224, onde os escores mais altos indicam uma melhor qualidade de vida. Feagan, 2013. (54)**

VDZ: vedolizumabe.



**Figura 6. Desfechos exploratórios de vedolizumabe como terapia de indução e manutenção: concentração mediana de calprotectina fecal, tendo as barras em I indicando intervalo interquartil. Feagan, 2013. (54)**

VDZ: vedolizumabe.



**Figura 7. Desfechos exploratórios de vedolizumabe como terapia de indução e manutenção: mediana da variação percentual em relação a semana 6 em doses equivalentes de predsinona. Feagan, 2013. (54)**

VDZ: vedolizumabe.

Em relação aos resultados de segurança, não foram observadas diferenças importantes entre os grupos de estudo nos EAs comumente reportados. Infecções sérias não foram mais comuns nos pacientes tratados com vedolizumabe, em comparação com o grupo placebo. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de estudo nos perfis hematológicos,

sorológicos e nos testes de função hepática. Nenhum caso de anafilaxia ou de doenças séricas foram reportadas. Adicionalmente, não foram reportados casos de LMP. Houve a ocorrência de alguns casos de reações relacionadas à infusão que foram clinicamente importantes. Desses, três casos resultaram em descontinuação do tratamento.

Ao contrário de outras terapias anti-integrinas, vedolizumabe não proporcionou o aumento da contagem total de linfócitos no sangue periférico. Os principais eventos adversos relatados pelos pacientes do estudo estão disponíveis na Tabela 9.

**Tabela 9. Eventos adversos que afetaram pelo menos 5% dos pacientes que receberam vedolizumabe na população de segurança. Feagan, 2013. (54)**

Evento adverso	Placebo (%; n = 275)	Vedolizumabe (%; n = 620)
Cefaleia	28 (10,2)	80 (12,9)
RCU	58 (21,1)	97 (15,6)
Nasofaringite	26 (9,5)	80 (12,9)
ITRS	21 (7,6)	52 (8,4)
Artralgia	25 (9,1)	56 (9,0)
Náusea	19 (6,9)	38 (6,1)
Dor abdominal	10 (3,6)	35 (5,6)
Anemia	16 (5,8)	35 (5,6)
Fadiga	10 (3,6)	33 (5,3)
Tosse	13 (4,7)	36 (5,8)
Qualquer evento adverso sério	37 (13,5)	77 (12,4)
Qualquer infecção séria	8 (2,9)	12 (1,9)
Qualquer câncer	3 (1,1)	1 (0,2)

ITRS: infecções do trato respiratório superior; RCU: retocolite ulcerativa.



O estudo concluiu que vedolizumabe é um medicamento eficaz tanto na terapia de indução, quanto na de manutenção para pacientes com retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave.

### **Feagan, 2017**

Feagan *et al.*, 2017 (55), utilizou dados dos três grupos de pacientes da fase da terapia de manutenção do estudo GEMINI 1 (54), com um objetivo de avaliar os efeitos de vedolizumabe na QVRS.

Para a análise de dados, foi utilizado um modelo de covariância para calcular as diferenças médias das variações, a partir do *baseline* até a semana 52, entre os grupos tratados com vedolizumabe e placebo por meio de três ferramentas de avaliação de QVRS: IBDQ, *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36), e EuroQol-5D (EQ-5D). Os questionários para avaliação da QVRS foram aplicados no *baseline* e antes das doses nas semanas 6, 30 e 52 e na visita de término antecipado, caso aplicável.

No estudo GEMINI 1, 373 pacientes foram randomizados para o grupo de tratamento de manutenção com placebo (n=126), vedolizumabe Q8W (n=122) ou vedolizumabe Q4W (n=125). Para todos os grupos de tratamento, os escores médios do componente mental de SF-36 no *baseline* foram >10 pontos abaixo da média para a população geral norte-americana, enquanto os escores do componente físico desse mesmo questionário no *baseline* foram levemente maiores para a mesma comparação.

Na semana 52, as diferenças médias entre o grupo placebo nas variações a partir do *baseline* nos escores IBDQ (total e todas as subescalas) e na escala visual analógica (EVA) do EQ-5D foram estatisticamente significativas e, geralmente, de magnitude similar em ambos grupos tratados com vedolizumabe. Em relação aos escores de utilidade do EQ-5D, uma diferença significativa em comparação com o grupo placebo foi observada no grupo vedolizumabe Q4W (média da diferença em relação ao placebo: 0,058; IC 95%: 0,006 a 0,110)

Entre os pacientes com uma atividade baixa da doença no *baseline* (*Mayo score* < 9 pontos), ambos os grupos tratados com vedolizumabe obtiveram melhoras significativas em relação ao grupo placebo, a partir do *baseline* até a semana 52 em todas as ferramentas de avaliação de

QVRS, exceto nos escores de utilidade do EQ-5D. Nos pacientes com maior atividade da doença no *baseline* (*Mayo score*  $\geq 9$ ), apenas o grupo vedolizumabe Q8W obteve uma melhora significativa a partir do *baseline* até a semana 52, em comparação com o grupo placebo, para todas as ferramentas de avaliação de QVRS.

A média dos escores nos componentes físico e mental obtidas no questionário SF-36 para ambos os grupos tratados com vedolizumabe que responderam à terapia de indução foram similares aos valores de referência da população dos Estados Unidos. Em contraste, as médias dos escores em ambos componentes foram significativamente menores em pacientes que receberam a terapia de indução e subsequentemente receberam placebo em comparação aos valores de referência da população dos Estados Unidos. A saúde geral foi a única subescala do SF-36 na qual o escore médio dos grupos tratados com vedolizumabe foram significativamente menores que aos valores de referência da população dos EUA. Já no grupo placebo, os escores médios foram significativamente menores que aos valores de referência da população dos EUA para todas as subescalas, exceto funcionamento físico. No geral, na semana 52, em relação ao *baseline*, comparados com o grupo placebo, pacientes tratados com vedolizumabe obtiveram entre 152 e 201% de melhora nas ferramentas IBDQ, EVA do EQ-5D e escores de utilidade do EQ-5D. Ambos os grupos tratados com vedolizumabe obtiveram maiores proporções de pacientes que alcançaram um escore total no IBDQ de  $\geq 170$  pontos na semana 52, comparado com o grupo placebo. Os grupos tratados com vedolizumabe apresentaram proporções significativamente maiores de pacientes que atingiram os limiares da diferença mínima clinicamente importante para o escore total de IBDQ (grupos Q8W e Q4W), escore do componente físico de SF-36 (grupo Q8W apenas) e para EQ-5D EVA (grupos Q8W e Q4W) na semana 52, em comparação ao grupo placebo. A porcentagem de pacientes que atingiram os limiares da diferença mínima clinicamente importante para IBDQ, escore do componente físico de SF-36, escore do componente mental de SF-36, EQ-5D EVA e escores de utilidade do EQ-5D foi de 6,9 a 19,9% com vedolizumabe, quando comparado a placebo.

Os autores concluíram que a terapia com vedolizumabe foi associada à melhora significativa em medidas de QVRS quando comparadas ao grupo placebo. Os benefícios do vedolizumabe foram maiores em pacientes com uma atividade da doença menor e sem falha prévia ao anti-TNF- $\alpha$ . Todos os desfechos primários e secundários pré-especificados nos estudos de indução e terapia de manutenção foram superiores nos pacientes tratados com vedolizumabe *versus* aqueles que receberam placebo. As avaliações longitudinais dos escores parciais *Mayo Clinic*, dos escores do IBDQ forneceram evidências adicionais de um benefício do tratamento.

A análise indicou que pacientes com resposta clínica à terapia de indução com vedolizumabe aumentou a QVRS com o tratamento contínuo com o medicamento. Avaliações adicionais são necessárias para identificar determinantes da QVRS em pacientes com a doença clinicamente quiescente.

## **Feagan, 2017 (2)**

Feagan *et al.*, 2017 (56), realizou uma análise *post hoc* a partir de dados do estudo de fase III GEMINI 1 (54), com a finalidade de determinar os efeitos de vedolizumabe em pacientes com retocolite ulcerativa, baseado em sua exposição prévia a antagonistas de TNF- $\alpha$ . O desenho de estudo, os métodos, a população e os desfechos do estudo GEMINI 1 foram descritos anteriormente neste dossiê.

Um total de 831 pacientes foram selecionados para a análise, sendo 464 pacientes *naïve* de tratamento com antagonistas de TNF- $\alpha$  (grupo TNF-naïve) e 367 pacientes que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento com antagonistas de TNF- $\alpha$  (grupo TNF-falha). Um total de 74 pacientes incluídos no estudo GEMINI 1 que foram expostos previamente a antagonistas de TNF- $\alpha$  e não apresentaram falha prévia foram excluídos desta análise. De modo geral, as características demográficas foram similares entre os grupos tratados com vedolizumabe e o grupo placebo.

Em relação ao tratamento de indução, em ambos os grupos, a terapia com vedolizumabe apresentou altas porcentagens de pacientes com resposta clínica, remissão clínica e com cicatrização da mucosa na semana 6, quando comparado com o grupo placebo. Apesar do grupo TNF-*naïve* ter alcançado taxas mais elevadas de resposta ao tratamento com vedolizumabe *versus* grupo com falha à terapia com antagonistas de TNF- $\alpha$ , a comparação do risco relativo (RR) entre os grupos mostrou-se similar (RR: 2,0; IC 95%: 1,3 a 3,0 para o grupo TNF-*naïve* e RR: 1,9; IC 95%: 1,1 a 3,2 para o grupo TNF-falha).

Na semana 6, 53,1% dos pacientes TNF-*naïve* que foram administrados com vedolizumabe obtiveram uma resposta clínica *versus* 26,3% dos pacientes que receberam placebo (diferença absoluta [DA]: 26,4%; IC 95%: 12,4 a 40,4; RR: 2,0; IC 95%: 1,3 a 3,0; valor estatisticamente significativo considerando um nível de significância de 5%). A taxa de resposta clínica no grupo

que apresentou falha ao anti-TNF- $\alpha$  foi de 39,0% *versus* 20,6% do grupo tratado com placebo (DA: 18,1%; IC 95%: 2,8 a 33,5; RR: 1,9; IC 95%: 1,1 a 3,2; valor estatisticamente significativo considerando um nível de significância de 5%).

Adicionalmente, observações similares foram realizadas para as taxas de remissão clínica e cicatrização da mucosa. Para a remissão clínica, os pacientes TNF-*naïve* apresentaram DA estatisticamente significativas (*versus* placebo) de 15,5 pontos percentuais (IC 95%: 5,1 a 25,9; RR: 3,2 [IC 95%: 1,3 a 7,9]) *versus* de 7,0 pontos percentuais (IC 95%: -1,3 a 15,2; RR: 3,2 [IC 95%: 0,7 a 14,5]) para o grupo com falha ao TNF. Já para a cicatrização da mucosa, considerando a comparação *versus* placebo, esses valores foram de 23,9 pontos percentuais (IC 95%: 10,0 a 37,7; RR: 2,0 [IC 95%: 1,3 a 3,0]) e 9,9 pontos percentuais (IC 95%: -4,7 a 24,4; RR: 1,5 [IC 95%: 0,8 a 2,6]), respectivamente (valores estatisticamente significativos considerando um nível de significância de 5% na comparação *versus* placebo para pacientes TNF-*naïve*).

Em relação ao desfecho primário, 46,9% dos pacientes TNF-*naïve* estavam em remissão clínica após 52 semanas de tratamento com vedolizumabe *versus* 19,0% do grupo placebo (DA: 28,0%; IC 95%: 14,9 a 41,1; RR: 2,5; IC 95%: 1,5 a 4,0). Os valores correspondentes ao grupo com falha ao tratamento com TNF- $\alpha$  foram de 36,1% *versus* 5,3% (DA: 29,5%; IC 95%: 12,8-46,1; RR: 6,6; IC 95%: 1,7 a 26,5).

Entre os pacientes em tratamento com corticosteroides no *baseline*, 44,6% dos pacientes TNF-*naïve* estavam em remissão e livres de corticosteroides, seguindo o tratamento de manutenção com vedolizumabe, *versus* 18,6% do grupo placebo (DA: 26,3; IC 95%: 8,7 a 43,9; RR: 2,4; IC 95%: 1,2 a 4,7). Os valores correspondentes ao grupo com falha ao tratamento com TNF- $\alpha$  foram de 26,7% *versus* 4,3% (DA: 21,3%; IC 95%: 1,7 a 40,8; RR: 5,9; IC 95%: 0,8 a 43,5).

Quanto à segurança, nenhuma diferença clinicamente importante foi encontrada entre vedolizumabe e placebo. A proporção de pacientes TNF-*naïve* com EAs e EASs na terapia de manutenção com vedolizumabe foi de 74% e 9%, respectivamente, *versus* 75% e 16% no grupo tratado com placebo. A proporção de pacientes com falha a TNF com EAs e EASs foi de 88% e 17%, respectivamente, com vedolizumabe, e de 84% e 11%, respectivamente, com placebo. No geral, mais eventos individuais ocorreram com uma taxa de incidência ajustada pela exposição de  $\geq 100$  pacientes por 1.000 pacientes-ano no tratamento com vedolizumabe no grupo com falha a TNF, quando comparado aos pacientes que eram *naïves* ao tratamento com TNF.

Vedolizumabe demonstrou eficácia significativamente maior como terapia de indução e manutenção para pacientes com retocolite ulcerativa, quando comparado ao placebo em pacientes *naïve* aos antagonistas de TNF e pacientes com falha ao antagonista de TNF. Portanto, vedolizumabe pode ser considerado como uma opção de primeira linha viável para pacientes com colite ulcerativa que não foram previamente tratados com antagonistas de TNF, bem como terapia de indução e manutenção segura e eficaz para pacientes com falha prévia do tratamento com antagonistas de TNF.

### **Estudo GEMINI LTS**

Loftus *et al.*, 2016 (57), realizaram um estudo aberto, de fase III e de braço único intitulado GEMINI LTS (do inglês, *long-term safety*), com pacientes com DC e retocolite ulcerativa, em fase ativa, de moderada a grave com objetivo de investigar a eficácia e segurança em longo prazo de vedolizumabe.

Os pacientes incluídos nesta análise seguiram o mesmo critério de elegibilidade que o estudo GEMINI 1 (54), descrito anteriormente, tendo como população de avaliação os pacientes em terapia de indução e em terapia de manutenção. O estudo LTS é um estudo de continuação do GEMINI 1 (54) para a avaliação da eficácia e segurança em longo prazo. Pacientes incluídos no estudo pivotal que finalizaram o tratamento foram convidados para o estudo LTS com regime de medicamento a cada 4 semanas. A terceira população do estudo LTS consiste em um grupo de pacientes vedolizumabe-*naïve*, com critério de elegibilidade similar ao estudo GEMINI 1, porém, o *pMayo* (Mayo parcial) foi utilizado para medir atividade da doença, ao invés do escore completo.

Em 27 de junho de 2013, a duração máxima da exposição para pacientes da coorte *naïve* de tratamento com vedolizumabe foi de 399 dias (57 semanas). Em contraste, os pacientes que foram provenientes do estudo GEMINI 1 tiveram uma duração máxima de exposição de até 1.622 dias (232 semanas). Dados interinos para até 100 semanas de tratamento com vedolizumabe em GEMINI LTS foram relatados neste estudo com o potencial de

aproximadamente 3 anos (152 semanas) de exposição total para pacientes que completaram o estudo GEMINI 1 (52 semanas).

O desfecho primário definido para este estudo foi avaliar a segurança do tratamento com vedolizumabe. O desfecho secundário estabelecido pelos autores do estudo foi a avaliação da eficácia por meio de resposta clínica e remissão clínica, além de relatos dos pacientes a respeito da QVRS (IBQD e SF-36 EVA). Os dados relacionados aos desfechos foram coletados de maio de 2009 a junho de 2013.

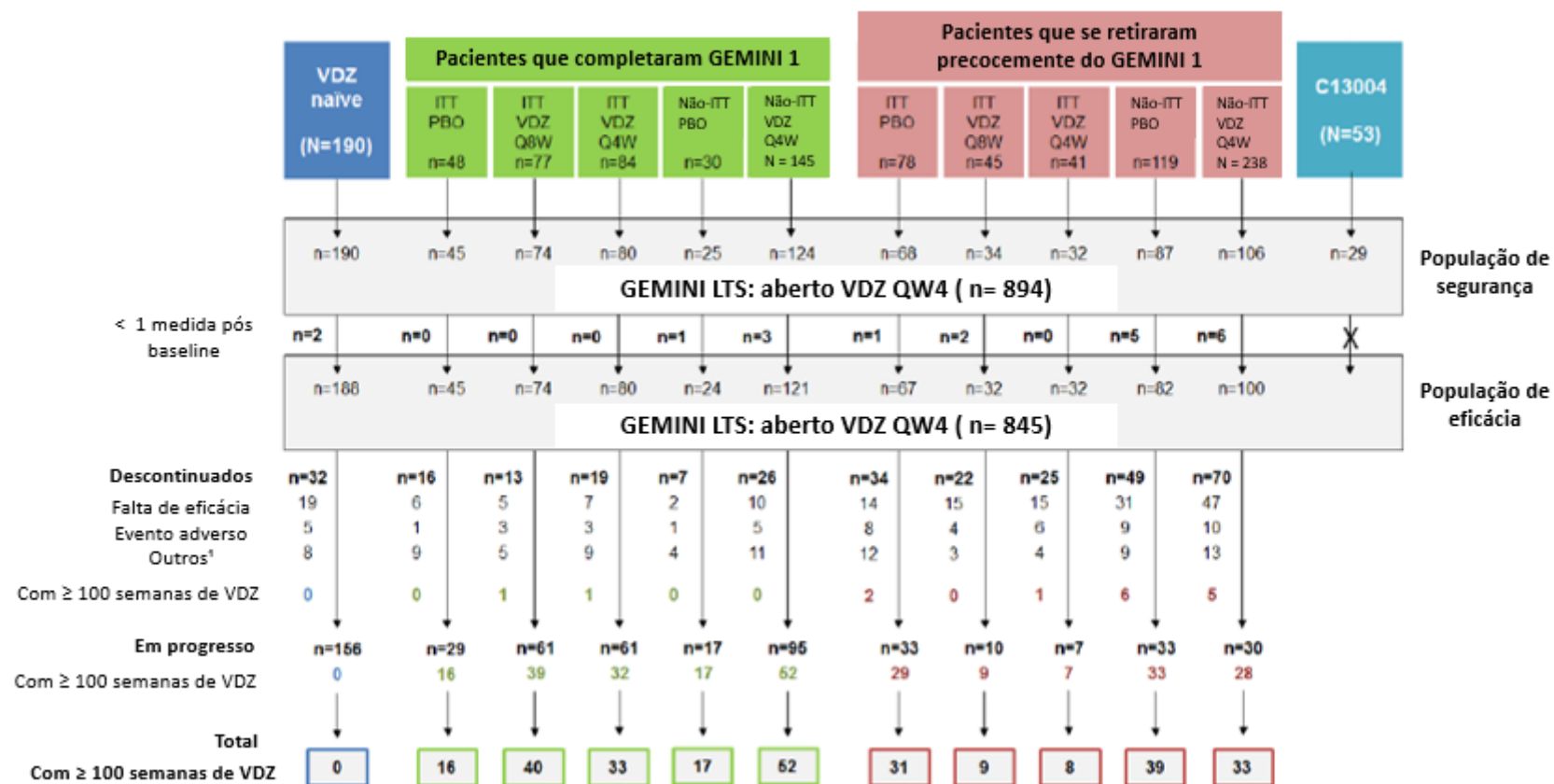
Os pacientes participantes do estudo receberam infusões intravenosas de vedolizumabe 300 mg, a cada 4 semanas. Foi permitido que os pacientes continuassem a receber doses estáveis de aminossalicilatos (por exemplo, a mesalazina) e corticosteroides durante o curso do estudo GEMINI LTS. Entretanto, em pacientes com uso concomitante de vedolizumabe e corticosteroides que apresentam uma resposta clínica ao vedolizumabe ou que demonstram uma melhora nos sinais e sintomas clínicos, o uso de corticosteroides foi descontinuado.

A avaliação dos desfechos de segurança consiste em visitas periódicas Q4W. Os EAs relacionados ao uso de vedolizumabe foram relatados de acordo com o MedDRA (do inglês *Medical Dictionary for Regulatory Activity*) e foram definidos como qualquer ocorrência médica desagradável.

A população de eficácia incluiu pacientes *naïve* para vedolizumabe e pacientes que completaram o estudo GEMINI 1 (que no início do estudo GEMINI 1 também eram *naïve*), que receberam alguma dose de vedolizumabe no estudo LTS e tiveram pelo menos uma avaliação de eficácia pós-*baseline*. Os pacientes do estudo GEMINI 1 que responderam à terapia de indução com vedolizumabe e foram randomizados para receber vedolizumabe Q8W ou Q4W ou placebo, antes do uso de vedolizumabe Q4W em regime aberto, foram denominados como: VDZ/Q8W→Q4W, VDZ/Q4W→Q4W, ou VDZ/PBO→VDZ Q4W, respectivamente.

A eficácia em longo prazo foi avaliada para pacientes que completaram o estudo GEMINI 1 nos regimes de tratamento VDZ/Q8W→Q4W e VDZ/Q4W→Q4W. Os dados para esses pacientes foram combinados uma vez que ambos os grupos receberam VDZ/Q4W durante o GEMINI LTS e uma vez que os desfechos foram semelhantes entre os grupos no estudo GEMINI 1 (manutenção). Pacientes do grupo VDZ/PBO→VDZ Q4W constituiu a população de retratamento no presente estudo.

Um total de 894 pacientes com retocolite ulcerativa foram recrutados para integrar a população de segurança do estudo (Figura 8). O subconjunto de pacientes com retocolite ulcerativa classificada como moderada a grave no momento da seleção constituiu a população de eficácia (n=845).



**Figura 8. Disposição dos pacientes do estudo GEMINI 1 que constituíram as populações de eficácia e segurança no estudo GEMINI LTS. Loftus, 2016. (57)**

<sup>1</sup>Descontinuação pelas seguintes razões: violação do protocolo, retirada do consentimento ou perda de seguimento. ITT: população por intenção de tratar; LTS: segurança em longo prazo; PBO: placebo; Q4W: a cada 4 semanas; Q8W: a cada 8 semanas; VDZ: vedolizumabe.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.



Na avaliação da segurança, a incidência de qualquer EA ou EAS foi de 88% e 20%, respectivamente. Os termos MedDRA mais comumente reportados pelos pacientes foram exacerbação da retocolite ulcerativa e nasofaringite. Infecções graves e reações relacionadas à infusão não foram frequentes, ocorrendo em 5% e em 3% dos pacientes, respectivamente. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentaram um EA que culminou na descontinuação do estudo, tendo distúrbios gastrointestinais como a causa mais frequentemente reportada. Os demais EAs reportados ao longo do curso do estudo estão representados na tabela abaixo.

**Tabela 10. Resumo dos EAs na população de segurança no estudo GEMINI LTS. Loftus, 2016.**  
(57)

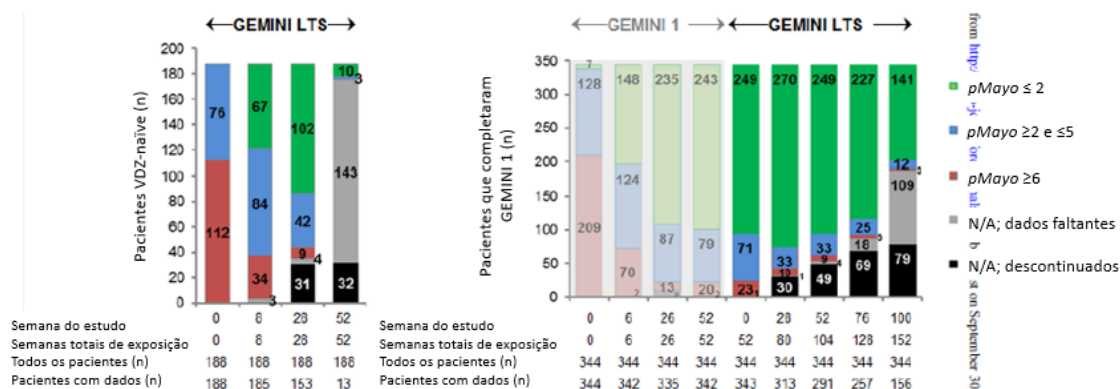
<b>EAs mais comumente reportados por <math>\geq 5\%</math> dos pacientes</b>	<b>Pacientes, n (%)</b>
<b>Retocolite ulcerativa</b>	218 (24)
<b>Nasofaringite</b>	207 (23)
<b>Cefaleia</b>	142 (16)
<b>Infecção no trato respiratório superior</b>	136 (15)
<b>Artralgia</b>	127 (14)
<b>Tosse</b>	99 (11)
<b>Náusea</b>	81 (9)
<b>Dor abdominal</b>	78 (9)
<b>Anemia</b>	76 (9)
<b>Fadiga</b>	72 (8)
<b>Influenza</b>	66 (7)
<b>Pirexia</b>	66 (7)
<b>Gastroenterite</b>	63 (7)
<b>Dor nas costas</b>	60 (7)
<b>Sinusite</b>	59 (7)
<b>Bronquite</b>	56 (6)
<b>Diarreia</b>	55 (6)

EAs mais comumente reportados por ≥ 5% dos pacientes	Pacientes, n (%)
Dor orofaríngea	55 (6)
Infecção do trato urinário	48 (5)
Rash cutâneo	47 (5)
Tontura	42 (5)
Dor abdominal superior	41 (5)

EAs: eventos adversos.

Os resultados de eficácia em longo prazo para pacientes vedolizumabe-naïve mostraram que após 28 semanas de tratamento com vedolizumabe, 67% (n = 102/153) dos pacientes apresentaram um  $pMayo \leq 2$ . A avaliação do grupo de vedolizumabe-naïve de acordo com a exposição prévia a antagonistas de TNF- $\alpha$ , indicou que 63% (n=55/87) daqueles provenientes de falha com os antagonistas de TNF- $\alpha$  e 69% (n = 41/59) do grupo TNF-naïve obtiveram o mesmo resultado. Com relação à QVRS, foram observadas melhoras em pacientes vedolizumabe-naïve segundo as variações no IBDQ, EQ-5D EVA, SF-36 PCS e SF-36 MCS em relação ao *baseline*.

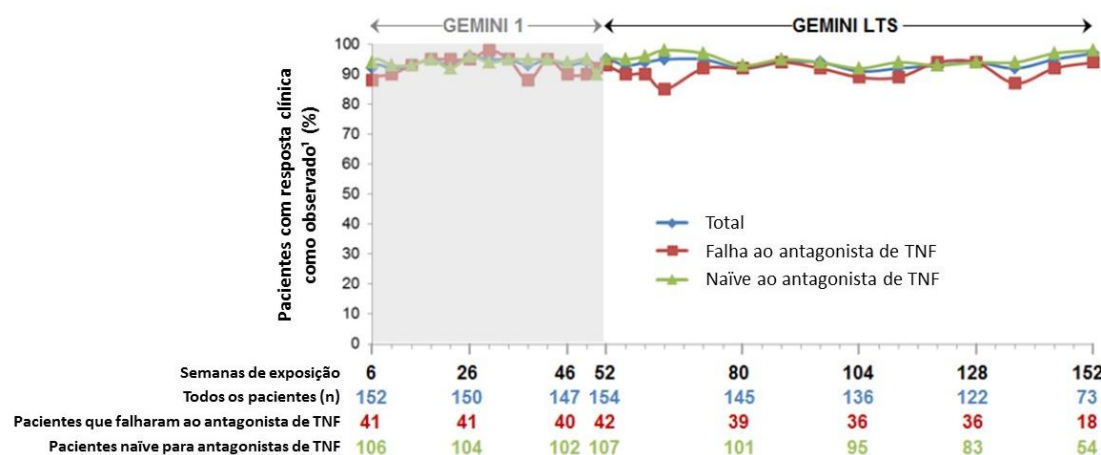
Para a população do estudo GEMINI 1, na semana 100, a proporção de pacientes em andamento com  $pMayo \leq 2$  foi de 90% (141/156). A distribuição da atividade da doença pelo número de pessoas de acordo com o valor de  $pMayo$  para os pacientes que continuaram o tratamento com vedolizumabe no estudo LTS pode ser observada na Figura 9.



**Figura 9. Distribuição da atividade da doença em duas populações: pacientes naïve ao VDZ (à esquerda) e pacientes que completaram o estudo GEMINI 1 (à direita) com  $pMayo \leq 2$ ,  $\geq 2$  e  $\leq 5$ , e  $\geq 6$ . Loftus, 2015. (57)**

LTS: segurança em longo prazo; N/A: não disponível; VDZ: vedolizumabe;  $pMayo$ : partial Mayo score.

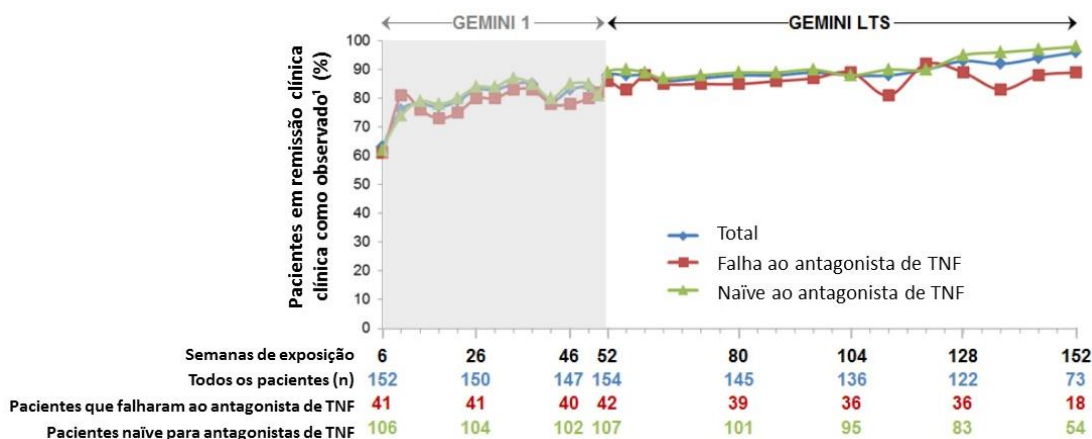
Para a realização da avaliação dos desfechos de eficácia em longo prazo referentes a resposta clínica, remissão clínica e QVRS, a população escolhida foi de pacientes que receberam tratamento com vedolizumabe continuamente desde o estudo GEMINI 1 até o GEMINI LTS (VDZ/Q8W→Q4W e VDZ/Q4W→Q4W combinadas). Um total de 91% ( $n=124/136$ ) dos pacientes com dados disponíveis após 104 semanas de exposição cumulativa e 97% ( $n = 71/73$ ) após 152 semanas relataram resposta clínica (Figura 10). Da mesma forma, 88% ( $n = 120/136$ ) e 96% ( $n = 70/73$ ) dos pacientes com dados disponíveis estavam em remissão clínica após 104 e 152 semanas de tratamento cumulativo, respectivamente (Figura 11).



**Figura 10. Resposta clínica para pacientes que completaram a fase de manutenção duplo-cego no estudo GEMINI 1. Loftus, 2015. (57)**

TNF: fator de necrose tumoral; LTS: segurança em longo prazo.

<sup>1</sup>Percentagens foram calculadas como observadas, ou seja, dados faltantes não foram imputados.



**Figura 11. Remissão clínica para pacientes que completaram a fase de manutenção duplo-cego no estudo GEMINI 1. Loftus, 2015. (57)**

LTS: segurança em longo prazo; TNF: fator de necrose tumoral.

<sup>1</sup>Percentagens foram calculadas como observadas, ou seja, dados faltantes não foram imputados.

Destaca-se ainda que os dados de resposta clínica e remissão foram semelhantes aos observados na população total quando os pacientes foram avaliados de acordo com o tratamento prévio com anti-TNF (*naïves* ou previamente tratados).

As melhoras na QVRS, avaliadas pela variação média dos escores, a partir do *baseline*, de IBDQ, EQ-5D EVA, componentes físico e mental de SF-36, foram observadas em pacientes que receberam um total de 152 semanas de tratamento cumulativo com vedolizumabe na população total. Após 80 semanas de exposição, a variação média dos escores a partir do *baseline* foi de  $\geq 60$  para IBDQ,  $> 20$  para EQ-5D EVA,  $> 8$  para o componente físico de SF-36 e  $> 11$  para o componente mental de SF-36, sendo geralmente mantida ao longo das 152 semanas de exposição para a maioria dos escores.

Para a população de retratamento<sup>1</sup>, as taxas de resposta e remissão melhoraram em 84% (n=38/45) dos pacientes com resposta clínica e em 73% (n=33/45) dos pacientes em remissão após 8 semanas de retratamento. Essa variação é similar ao que foi observado quando esses mesmos pacientes foram tratados inicialmente com vedolizumabe durante a indução no GEMINI 1 (91% [n = 41/45] obtiveram resposta clínica e 69% [n = 31/45] estavam em remissão na semana 6). Com tratamento continuado em GEMINI LTS, 78% (n=35/45) e 76 % (n=34/45) dos pacientes obtiveram resposta clínica e remissão na semana 28, respectivamente

Destaca-se que a eficácia com retratamento foi observada independentemente do histórico de tratamento com antagonistas de TNF. Entretanto, taxas mais baixas de resposta e remissão foram geralmente observadas entre pacientes com falha ao TNF durante as primeiras 52 semanas de retratamento.

Em relação aos resultados para intensificação de dose de vedolizumabe (VDZ/Q8W → Q4W), 32 (30%) pacientes que estavam sendo administrados com vedolizumabe Q8W durante o estudo GEMINI 1 se retiraram do estudo precocemente por não sustentarem uma resposta, por apresentarem uma piora da doença ou por necessitarem de um medicamento de resgate antes de ingressarem no estudo GEMINI LTS. Destes pacientes avaliados, 19% (n=6/32) obtiveram resposta clínica e 6% (n=2/32) estavam em remissão no momento do recrutamento, antes do aumento da frequência de dose. Após 28 semanas do aumento da frequência dose, a resposta clínica e a remissão foram reportadas em 53% (n=17/32) e em 25% (n=8/32) dos pacientes, respectivamente. Os valores correspondentes para a resposta e remissão na semana 100 foram de 28% (n=9/32) e 22% (n=7/32), respectivamente. A magnitude da melhora observada após um aumento na frequência de dosagem nessa população de pacientes foi semelhante nos subgrupos de antagonistas não exsudatos de TNF e de antagonista de TNF, embora as taxas absolutas de resposta tenham sido maiores no primeiro grupo.

Dados preliminares do GEMINI LTS demonstraram a eficácia em longo prazo do tratamento com vedolizumabe para a manutenção da remissão em pacientes com colite ulcerativa. A adesão ao tratamento mostrou-se alta, com 63% dos pacientes dentro da população de

---

<sup>1</sup>A população de retratamento foi formada por pacientes que completaram GEMINI 1 (n=45) no grupo de tratamento com VDZ/PBO→VDZ Q4W e apresentaram uma perda de resposta clínica enquanto foram tratados com placebo entre a semana 6 e a semana 52.

eficácia ainda incluídos no estudo no momento deste relatório intermediário. A eficácia de vedolizumabe é ainda ilustrada por diferentes cenários clínicos, tais como retratamento após uma interrupção na terapia, tratamento em pacientes que falharam anteriormente com a terapia antagonista do TNF e TNF-*naïves*. O aumento na frequência de dose de vedolizumabe, por exemplo, pode ser uma abordagem de tratamento viável para um subconjunto de pacientes. No entanto, estudos prospectivos são necessários para identificar quais pacientes podem se beneficiar.

Os dados preliminares do GEMINI LTS indicaram que os pacientes com retocolite ulcerativa apresentaram melhora clínica e na QVRS com o tratamento continuado com vedolizumabe, incluindo diferentes cenários clínicos (retratamento, pacientes *naïves* para tratamentos com biológicos e previamente tratados com agentes anti-TNF).

#### **Noman, 2017**

Noman *et al.*, 2017 (58), desenvolveram um estudo retrospectivo com a população da extensão do estudo GEMINI LTS (57), com o objetivo de documentar a cicatrização da mucosa e explorar o risco de neoplasias colorretais com a terapia de manutenção de vedolizumabe. Os critérios de inclusão dos pacientes e a dosagem de vedolizumabe foram previamente descritos anteriormente no estudo GEMINI LTS (57).

Os desfechos estabelecidos foram a proporção de pacientes com cicatrização completa, avaliada pelo *nonresponder imputation* (NRI); incidência de displasia ou adenocarcinoma; e a proporção de colonoscopia com cicatrização endoscópica e histológica combinadas. Apenas os resultados de interesse, ou seja, dados de pacientes com retocolite ulcerativa, serão descritos.

De um total de 118 pacientes do *Leuven University Hospitals* que participaram do estudo GEMINI LTS, 68 foram tratados com vedolizumabe durante um ano e 58 (24 com DC e 34 com retocolite ulcerativa) foram monitorados e incluídos para a análise. A mediana de tratamento com vedolizumabe foi de 3,2 anos (variação: 1,1 a 6,1).

Na população de pacientes com retocolite ulcerativa, dos 34 pacientes inicialmente incluídos, a cicatrização endoscópica da mucosa foi encontrada em 50% da população (n=17/34) e a combinação da cicatrização endoscópica e histológica da mucosa foi encontrada em 32% dos

pacientes (n=11/34). A mediana do tempo de tratamento no momento da colonoscopia foi de 31 meses. Na última colonoscopia realizada, a cicatrização da mucosa foi observada em 70% dos pacientes (n=20). Os dados da biópsia realizada estavam disponíveis para 40 colonoscopias e uma correlação significativa foi encontrada entre a cicatrização endoscópica e a cicatrização histológica da mucosa ( $r^2$ : 0,61;  $p < 0,001$ ).

Em pacientes com retocolite ulcerativa, a cicatrização a mucosa em longo prazo demonstrou uma capacidade de resposta contínua com o tratamento com vedolizumabe, com cicatrização endoscópica e histológica da mucosa combinadas, sendo relatada por 32% dos pacientes tratados com o medicamento. Observando exclusivamente a cicatrização endoscópica da mucosa, 70% dos pacientes atingiram a cicatrização.

## ESTUDOS OBSERVACIONAIS

### Narula, 2018

Narula *et al.*, 2018 (59), desenvolveram uma revisão retrospectiva multicêntrica dos dados do Consórcio VICTORY que teve como objetivo quantificar a segurança e efetividade de vedolizumabe no tratamento de retocolite ulcerativa, além da identificação de preditores da resposta ao tratamento.

As informações foram coletadas entre maio de 2014 e dezembro de 2016 e consistiam em: idade do diagnóstico, idade do início do tratamento com vedolizumabe, gênero, *status* de tabagismo, IMC, características da doença e histórico de tratamento. As variáveis específicas para vedolizumabe foram: gravidade da doença no *baseline*, tratamentos concomitantes, infusões e avaliações de seguimento. Em relação aos critérios de inclusão dos pacientes, foram considerados: diagnóstico confirmado de retocolite ulcerativa, baseado em dados clínicos, endoscópicos e/ou histológicos; sintomas clínicos ativos atribuídos à doença antes do início do tratamento com vedolizumabe; e ao menos um acompanhamento clínico ou endoscópico após o início do tratamento com vedolizumabe, independente do estado da resposta após a terapia de indução com o medicamento.

Os desfechos primários de efetividade foram taxas cumulativas de remissão clínica e remissão endoscópica. Alguns dos desfechos secundários foram: taxas cumulativas de remissão livre de corticosteroides e remissão profunda (remissão clínica e remissão endoscópica). Ainda, os principais desfechos de segurança foram reação no local de infusão, taxas de infecções graves, eventos adversos graves e taxa cumulativa de colectomia.

Um total de 321 pacientes com retocolite ulcerativa foi incluído na análise. A maioria dos pacientes apresentava a doença com gravidade moderada a grave, sendo 34% dos pacientes com doença grave no *baseline*. A pancolite no momento do início do tratamento estava presente em 56% dos pacientes.

Nos meses 6 e 12, as taxas cumulativas globais de resposta clínica foram de 54% e 75%, respectivamente. As taxas cumulativas globais de remissão clínica foram de 36% e 51%, respectivamente, para o mesmo período de tempo. Ainda, as taxas cumulativas totais de remissão clínica livre de corticosteroides foram de 21% e 37%, respectivamente, nos meses 6 e 12.

As taxas cumulativas globais de melhora endoscópica (*Mayo sub-score* endoscópico de 0 ou 1) e remissão endoscópica (*Mayo sub-score* endoscópico de 0) aos 6 meses foram de 29% e 18%, respectivamente, com taxas correspondentes aos 12 meses de 62% e 41%. Entre os pacientes com doença endoscopicamente ativa confirmada no *baseline*, as taxas cumulativas de melhora endoscópica foram de 28% e 61% em 6 e 12 meses, respectivamente. As taxas correspondentes entre esses pacientes com doença endoscopicamente ativa confirmada no *baseline* para remissão endoscópica nos meses 6 e 12 foram de 15% e 43%, respectivamente. As taxas cumulativas totais de remissão profunda (alcançando remissão clínica e remissão endoscópica) foram de 14% em 6 meses e 30% em 12 meses.

O tempo mediano global para resposta clínica, remissão clínica, remissão livre de corticosteroides e remissão endoscópica foram 96 dias (IQR: 53 a 178), 167 dias (IQR: 81 a 320), 215 dias (IQR: 111 a 386) e 195 dias (IQR: 112 a 309), respectivamente. Entre os pacientes *naïve* ao tratamento com anti-TNFα, o tempo mediano para atingir esses desfechos foi menor para resposta clínica (77 dias; IQR: 45 a 123), remissão clínica (77 dias; IQR: 45 a 135) e remissão livre de corticosteroides (147 dias; IQR: 86 a 270), mas não para a remissão endoscópica (196 dias; IQR: 137 a 293).



Em relação à análise de imputação de não respondedores, um total de 224 pacientes tiveram > 6 meses de acompanhamento e 124 tiveram > 12 meses de acompanhamento. As razões mais comuns para a falta de follow-up foram: alcance de remissão clínica completa antes dos meses 6 e 12 e não ser visto na clínica (n=70), obtenção de uma resposta significativa, mas sem acompanhamento para avaliar remissão clínica completa (n=36), falta de resposta significativa, resultando em descontinuação de vedolizumabe (n=56), necessidade de colectomia (n=29) ou EA resultando na descontinuação da terapia (n=6). Dos 70 pacientes que obtiveram remissão clínica completa e não foram observados durante o acompanhamento, todos os 28 que estavam em uso de esteroides no *baseline* alcançaram remissão profunda livre de corticosteroides no último seguimento.

Quanto à segurança, vedolizumabe foi bem tolerado pelos pacientes do estudo. Os eventos adversos graves e infecções graves foram relatados em 6% e 4%, respectivamente. As infecções sérias foram causadas por *Clostridium difficile* (n = 5; 1 necessitou de hospitalização), *Entamoeba histolytica* (n=1), colite por citomegalovírus (n=1), colangite (n=1), sinusite (n=2, 1 resultou em descontinuação do medicamento), pneumonia (n=1), mielite transversa (n=1) e diverticulite (n=1).

A taxa cumulativa de colectomia nos meses 6 e 12 foi de 6% e 13%, respectivamente. As taxas cumulativas foram mais baixas nos pacientes *naïve* a anti-TNFα (0% aos 6 meses, 2% aos 12 meses), em comparação com os pacientes previamente expostos a anti-TNFα (8% aos 6 meses, 17% aos 12 meses; p<0,001). Ainda, houve um aumento incremental na taxa cumulativa de colectomia com base no número de agentes antagonistas do TNFα previamente utilizados.

Em análise de mundo real que avaliou a eficácia e segurança de vedolizumabe em pacientes com retocolite ulcerativa, uma proporção substancial de pacientes alcançou resultados clínicos e endoscópicos importantes. Ainda, a efetividade do tratamento foi significativamente reduzida pela exposição prévia a anti-TNFα. Quanto ao perfil de segurança, vedolizumabe foi bem tolerado com infecções graves e eventos adversos graves sendo relatados em 4 e 6% dos pacientes, respectivamente.

## Shelton, 2015

Shelton *et al.*, 2015 (60), desenvolveram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar a eficácia de vedolizumabe para a indução de resposta clínica e remissão na semana 14 em pacientes adultos com doenças inflamatórias intestinais. Outro objetivo do estudo foi avaliar fatores preditores da resposta à terapia.

Os critérios de inclusão definidos pelos autores foram pacientes que iniciaram a terapia com vedolizumabe para o tratamento de DC e retocolite ulcerativa, além de pacientes que receberam pelo menos 3 infusões no tempo da análise (semanas 0, 2 e 6). Apenas os resultados de interesse, ou seja, dados de pacientes com retocolite ulcerativa, serão descritos neste relatório.

O desfecho primário foi a obtenção da resposta clínica ou da remissão clínica na semana 14. Os desfechos secundários foram definidos como resposta clínica na semana 6, normalização da proteína C-reativa (PCR) na semana 14, níveis de PCR nas semanas 2, 6, 14 e redução na dose de prednisona na semana 14 comparado com o *baseline*.

No total, foram incluídos 60 pacientes no estudo, sendo 40 provenientes do Hospital Geral de Massachusetts e 25 do *Brigham and Women's Hospital*. Os resultados de eficácia na população com retocolite ulcerativa, um total de 40 pacientes (apenas pacientes do Hospital Geral de Massachusetts), foram analisados na semana 6. Do total, 45% (n=18) dos pacientes alcançaram resposta clínica e 15% (n=6) alcançaram remissão clínica.

Na semana 14, com a inclusão de 23 pacientes do *Brigham and Women's Hospital* e a descontinuação de 5 pacientes do Hospital Geral de Massachusetts, 58 pacientes apresentaram dados disponíveis, e 53,5% (n=31) e 29,3% (n=17) dos pacientes apresentaram resposta clínica e alcançaram remissão clínica, respectivamente. Dos 52 pacientes com dados disponíveis em relação ao uso de corticosteroides, 31 pacientes estavam realizando uso concomitante de corticosteroides na terapia de indução, onde 71% (n=22) conseguiram reduzir a dose de corticosteroides em  $\geq 50\%$ . Adicionalmente, 48,4% (n=15) não utilizavam mais essa classe de medicamentos na semana 14. Um total de 23,1% (n=20) dos pacientes alcançou uma remissão clínica livre de corticosteroides na semana 14. A comparação entre a semana 6 e a semana 14 para resposta clínica e remissão clínica encontra-se na Tabela 11.

**Tabela 11. Desfechos na semana 6 e semana 14 para vedolizumabe como terapia de indução para colite ulcerativa. Shelton 2015. (60)**

Retocolite ulcerativa	Semana 6	Semana 14		
Desfecho	População total (n=40)	MGH (n=35)	BWH (n=23)	População total (n=58)
<b>Resposta clínica - n (%)</b>	18 (45,0)	18 (51,4)	13 (56,5)	31 (53,5)
<b>Remissão clínica – n (%)</b>	6 (15,0)	11 (31,4)	6 (26,1)	17 (29,3)

BWH: *Brigham and Women's Hospital*; MGH: Hospital Geral de Massachusetts.

Observou-se ainda uma melhora não significativa da média de PCR na semana 14, em comparação com ao *baseline* (10,8 *versus* 7,5;  $p=0,29$ ). Entre os 21 pacientes com PCR elevada no início do estudo, 10/21 (47,6%) normalizaram a PCR na semana 14.

Vedolizumabe foi efetivo em um cenário de prática clínica, com respostas semelhantes aos resultados obtidos em ensaios clínicos previamente realizados, no alcance de resposta e remissão clínica, com 45% (n=18) e 15% (n=6) dos pacientes com retocolite ulcerativa alcançando esses desfechos, respectivamente.

#### **Amiot, 2016**

Amiot *et al.*, 2016 (67), desenvolveram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de investigar a eficácia e a segurança de vedolizumabe em pacientes que falharam ao tratamento com antagonistas de TNF- $\alpha$ .

A população do estudo foi definida como pacientes adultos com doenças inflamatórias intestinais (DC e retocolite ulcerativa) ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou foram intolerantes à terapia convencional ou a pelo menos um agente anti-TNF- $\alpha$ . Durante o curso do estudo, os pacientes receberam vedolizumabe 300 mg nas semanas 0, 2 e 6 (terapia de indução), e posteriormente Q8W (terapia de manutenção). Apenas os resultados de interesse, ou seja, dados de pacientes com retocolite ulcerativa, serão descritos neste relatório.

O desfecho primário do estudo foi definido como a remissão clínica livre de corticosteroides na semana 14, definida como o *pMayo* < 3, combinado com a frequência de evacuações e sangramento retal ≤ 1. Os desfechos secundários foram estabelecidos como remissão clínica, resposta clínica, taxas de resposta clínica livre de corticosteroides na semana 6 e na semana 14, e segurança na semana 14.

Um total de 294 pacientes foram recrutadas no estudo, sendo 173 pacientes com DC e 121 com retocolite ulcerativa. Todos os pacientes apresentavam doença ativa no momento do recrutamento, de acordo com os critérios de avaliação para cada doença.

Em relação aos resultados de eficácia, na semana 6, 32% (n=39) pacientes com retocolite ulcerativa apresentaram remissão clínica e 21% (n=26) estavam em remissão clínica livre de corticosteroides. Ainda, 41% (n=50) apresentaram resposta clínica e 26% (n=32) apresentaram resposta clínica livre de corticosteroides. O *pMayo* apresentou um decréscimo significativo entre as semanas 0 e 6 ( $6,1 \pm 1,7$  versus  $3,9 \pm 2,6$ , respectivamente;  $p < 0,001$ ) para pacientes com retocolite ulcerativa, tratados com vedolizumabe.

Na semana 14, 39% (n=47) dos pacientes estavam em remissão clínica e 36% (n=43) se encontravam em remissão clínica livre de corticosteroides. Complementarmente, 57% (n=69) dos pacientes apresentaram resposta clínica e 50% (n=60) alcançaram resposta clínica livre de corticosteroides.

No que se refere aos resultados de segurança, 31,6% (n = 93/294) pacientes relataram EAs, 8,2% (n=24) relataram EASs e 5,1% (n=15) relataram EAs que resultaram na descontinuação do tratamento com vedolizumabe. Os EAs mais comumente mencionados foram cefaleia (n=16) e parestesia (n=13).

Os autores concluíram que o vedolizumabe é um tratamento em potencial para pacientes com doenças inflamatórias intestinais, incluindo retocolite ulcerativa, que tiveram resposta inadequada aos agentes antagonistas de TNF- $\alpha$ , promovendo a remissão clínica livre de corticosteroides em até 1/3 dos casos, com perfil de segurança satisfatório. Ainda, na semana 14, 39% dos pacientes estavam em remissão clínica e 36% se encontravam em remissão clínica livre de corticosteroides. Complementarmente, 57% dos pacientes apresentaram resposta clínica e 50% alcançaram resposta clínica livre de corticosteroides.

### Amiot, 2017

Extensão ao estudo citado acima, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do vedolizumabe na semana 54. (61)

Os desfechos de eficácia avaliados pelo estudo foram os previamente relatados por Amiot *et al.*, 2016 (67), porém nas semanas 22, 30 e 54 e segurança até a semana 54.

Os resultados dos desfechos remissão clínica livre de corticosteroides, remissão clínica, resposta clínica livre de corticosteroides e resposta clínica para pacientes com retocolite ulcerativa nas semanas 22, 30 e 54 encontram-se descritos na Tabela 12.

**Tabela 12. Resultado dos desfechos avaliados em pacientes com retocolite ulcerativa nas semanas 22, 30 e 54. Amiot, 2017. (61)**

Desfechos (n=121)	Semana 22	Semana 30	Semana 54
<i>n (%)</i>			
Remissão clínica livre de esteroides	48 (39,7%)	49 (40,5%)	49 (40,5%)
Remissão clínica	50 (41,3%)	51 (42,1%)	51 (42,1%)
Resposta clínica livre de esteroides	68 (56,2%)	65 (53,7%)	58 (47,9%)
Resposta clínica	72 (59,5%)	65 (53,7%)	61 (50,4%)

A remissão completa foi definida como um *pMayo* <3 com uma combinação de frequência de evacuações e subescore do sangramento retal de ≤1. A resposta clínica foi definida como uma redução parcial no *Mayo score* de pelo menos três pontos e uma redução de pelo menos 30%, com uma diminuição em pelo menos um ponto na subescala de sangramento retal ou um escore absoluto de sangramento retal de 0 ou 1 na semana 0.

Em relação aos dados de segurança, EAs foram relatados em 26,2% dos pacientes e EASs ocorreram em 7,2% dos pacientes. Os EAs que levaram a descontinuação do tratamento com vedolizumabe foram manifestados em 2,5% dos pacientes.

Os autores observaram que a terapia com vedolizumabe entre a semana 14 e 54 foi caracterizada por uma estabilidade da resposta clínica, uma baixa perda de resposta e um bom perfil de segurança. Em relação aos desfechos de remissão clínica livre de esteroides, remissão clínica, resposta clínica livre de esteroides e resposta clínica, esses parâmetros foram observados em 39,7%, 41,3%, 56,2% e 59,5% dos pacientes, respectivamente, na semana 22. Na semana 54, os valores encontrados foram de 40,5%, 42,1%, 47,9% e 50,4% dos pacientes, respectivamente, para os mesmos desfechos.

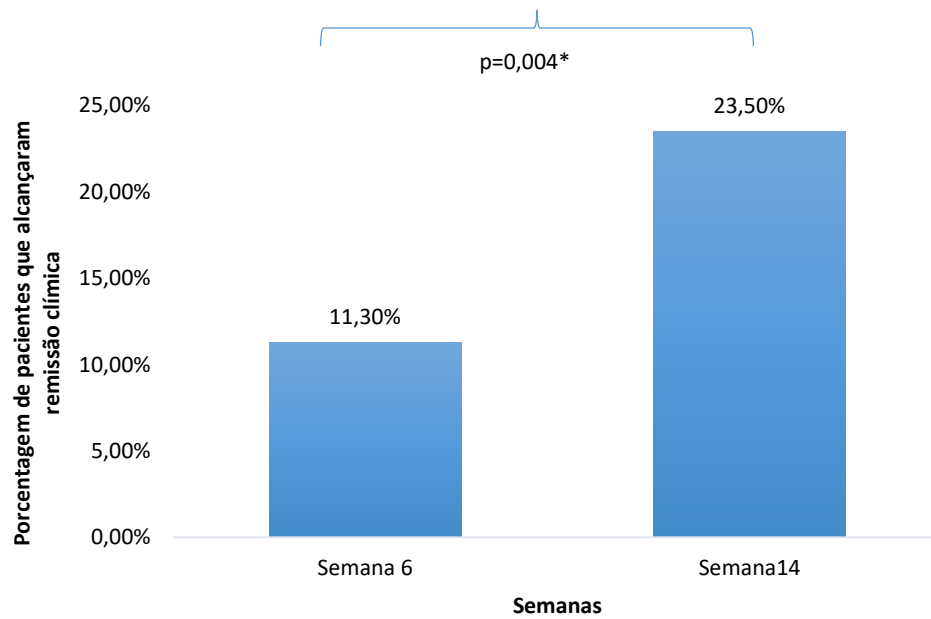
### **Baumgart, 2016**

Baumgart *et al.*, 2016 (62), elaboraram um estudo de coorte consecutiva com o objetivo de investigar o uso de vedolizumabe em mundo real para tratamento de retocolite ulcerativa e DC. Apenas os resultados de interesse, ou seja, dados de pacientes com retocolite ulcerativa, serão descritos.

Pacientes adultos com doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa e DC), ambas com doença ativa (índice de Harvey-Bradshaw > 7 e *pMayo* > 4) foram recrutados prospectivamente. O desfecho primário definido foi remissão clínica (*pMayo* ≤ 1) na semana 14. Desfechos secundários foram definidos como remissão clínica livre de corticosteroides, resposta clínica (queda do escore *pMayo* ≥ 3), impacto do vedolizumabe na proteína C-reativa (PCR), calprotectina e hemoglobina.

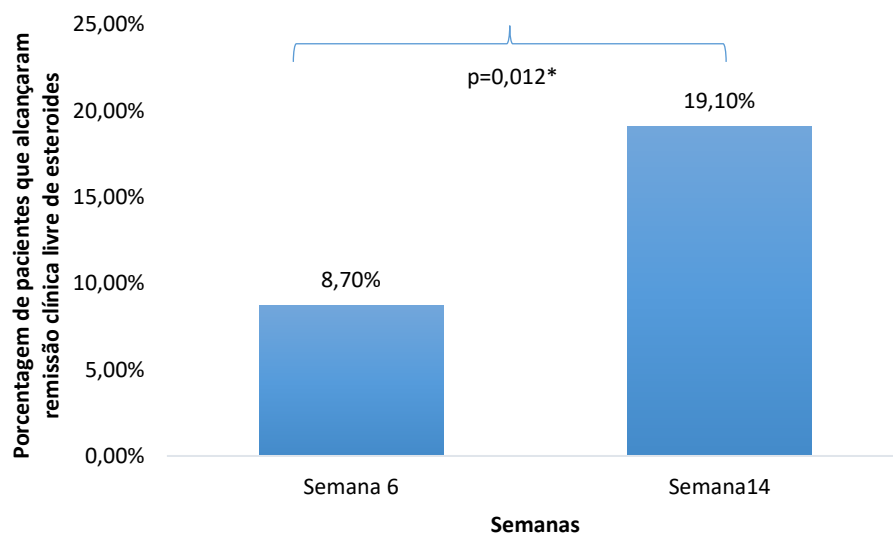
Um total de 212 pacientes foram considerados elegíveis para o estudo entre os anos de 2014 e 2015. A partir desses 212 participantes, 115 pacientes apresentavam retocolite ulcerativa e apenas 24,3% dessa população eram anti-TNF-*naïve*.

A porcentagem de pacientes com retocolite ulcerativa que alcançaram remissão clínica aumentou de 11,3% para 23,5% da semana 6 para a 14, respectivamente, apresentando significância estatística ( $p=0,004$ ) (Figura 12). Em relação aos resultados de remissão clínica livre de esteroides, a porcentagem de pacientes que alcançaram tal desfecho aumentou de 8,7% para 19,1% da semana 6 a 14, respectivamente, sendo um aumento estatisticamente significativo ( $p=0,012$ ) (Figura 13).



**Figura 12. Gráfico porcentagem de pacientes com retocolite ulcerativa que alcançaram remissão clínica nas semanas 6 e 14. Baumgart 2016. (62)**

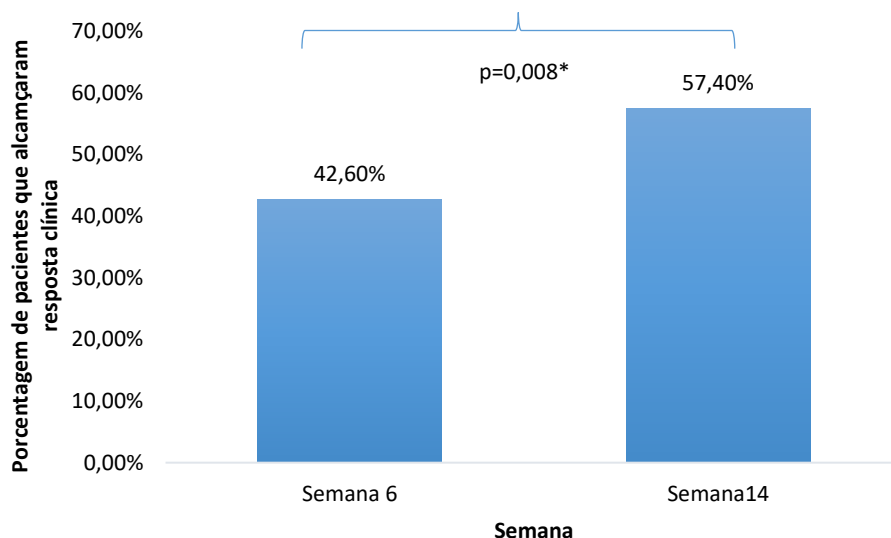
\*: valor de p para a comparação entre a semana 6 e 14.



**Figura 13. Gráfico porcentagem de pacientes com retocolite ulcerativa que alcançaram remissão clínica livre de esteroides nas semanas 6 e 14. Baumgart 2016. (62)**

\*: valor de p para a comparação entre a semana 6 e 14.

Um número maior de pacientes com retocolite ulcerativa anti-TNF-naïve atingiu remissão clínica em comparação aos pacientes previamente expostos a antagonistas de TNF (39,3% *versus* 18,5%;  $p=0,023$ ). A porcentagem de pacientes com retocolite ulcerativa que obtiveram uma resposta clínica aumentou significativamente de 42,6% para 57,4% ( $p=0,008$ ), da semana 6 a 14, respectivamente (Figura 14).



**Figura 14. Gráfico porcentagem de pacientes com retocolite ulcerativa que alcançaram resposta clínica nas semanas 6 e 14. Baumgart 2016. (62)**

\*: valor de p para a comparação entre a semana 6 e 14.

Os valores de PCR em pacientes com retocolite ulcerativa, apesar de terem diminuído ao longo das semanas 0, 4 e 14 (0,63 *versus* 0,52 *versus* 0,43 mg/dL, respectivamente), não apresentaram significância estatística. Em relação aos dados correspondentes aos níveis de calprotectina nas semanas 0, 6 e 14, observou-se um declínio significativo em todas as semanas (1.740 mg/dL na semana 0; 825 mg/dL na semana 6 e 273 mg/dL na semana 14;  $p\leq 0,05$  para a comparação entre semana 0 e a 6;  $p\leq 0,05$  para a comparação entre semana 6 e a 14 e  $p\leq 0,0001$  para a comparação entre a semana 0 e a 14.). Os níveis de hemoglobina também foram avaliados nas semanas 0, 6 e 14, sendo eles 8,3 *versus* 8,20 *versus* 8,51 mmol/L, respectivamente. Contudo, apenas o aumento entre as semanas 6 e 14 foi estatisticamente significativo, quando comparado ao *baseline* ( $n=47$  pacientes;  $p=0,020$ ).



Em relação à segurança, os principais EAs relatados para pacientes com retocolite ulcerativa foram artralgia (n=12), acne (n=6), artrite (n=4), nasofaringite (n=4), eritema nodoso (n=2), parestesia (n=2) e herpes oral (n=2), de acordo com a terminologia MedDRA.

Os autores concluíram que o vedolizumabe é efetivo no uso rotineiro para o tratamento de pacientes com retocolite ulcerativa ativa. Na semana 14, a porcentagem de pacientes com retocolite ulcerativa que obtiveram uma resposta clínica foi de 57,4%. A porcentagem de pacientes com retocolite ulcerativa que alcançaram remissão clínica e remissão clínica livre de esteroides foi de 23,5% e 19,1%, respectivamente, na semana 14.

### **Vivio, 2016**

Vivio *et al.*, 2016 (63), desenvolveram um estudo observacional com o objetivo de avaliar os padrões de uso clínico, a eficácia, segurança de vedolizumabe na prática clínica em pacientes com doenças inflamatórias intestinais e a durabilidade de vedolizumabe como terapia de manutenção no primeiro ano de uso.

A população do estudo foi definida por pacientes adultos ( $\geq 18$  anos) com doenças inflamatórias intestinais que iniciaram a terapia com vedolizumabe entre agosto de 2014 a março de 2015. A posologia de vedolizumabe foi definida como 300 mg via infusão intravenosa, sendo administradas nas semanas 0, 2, 6 e 14. O *pMayo* foi utilizado para avaliar a resposta clínica, os padrões adotados para avaliação da cicatrização da mucosa foram os mesmos empregados no estudo GEMINI 1 (54), descrito anteriormente. Além disso, os demais desfechos clínicos avaliados pelo estudo foram avaliações laboratoriais nas semanas 0, 6 e 14, QVRS (pelo questionário *Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* - SIBDQ) e a cicatrização da mucosa. Apenas os resultados de interesse, ou seja, dados de pacientes com retocolite ulcerativa, serão descritos.

Os desfechos laboratoriais, de atividade da doença e qualidade de vida foram coletados prospectivamente durante as visitas de infusão até a semana 14. Todos os desfechos foram avaliados de forma prospectiva, entretanto, para pacientes que não foram incluídos no componente prospectivo do estudo, os desfechos de duração do uso de vedolizumabe, cicatrização da mucosa e segurança foram analisados de maneira retrospectiva.

Um total de 102 pacientes, durante o período do estudo, iniciaram tratamento com vedolizumabe. Contudo, apenas um total de 51 pacientes foram selecionados para participarem da análise, sendo 30 portadores de DC e 21 de retocolite ulcerativa. Entre os 21 pacientes com retocolite ulcerativa, 77% completaram a semana 14 de tratamento e apresentavam dados completos disponíveis para análise. Estes pacientes demonstraram melhoras significativas em relação ao *pMayo* na semana 6 (redução de 2,6 no *pMayo*;  $p=0,002$ , em relação a semana 0) e 14 (redução de 2,9 no *pMayo*;  $p=0,0002$  relação a semana 0). Um total de 55% dos pacientes com retocolite ulcerativa ativa no início do tratamento com vedolizumabe alcançaram remissão clínica na semana 14.

De pacientes com doença clinicamente ativa, 55% atingiram remissão clínica em 14 semanas. Melhora na QVRS também foi notada nestes pacientes, com melhoras significativas no escore SIBDQ nas semanas 6 e 14, em relação a semana 0 (53 e 55 pontos *versus* 45 pontos, com  $p=0,006$  e  $p=0,003$ , respectivamente). Uma diminuição não significativa na PCR média e nos níveis da taxa de sedimentação de eritrócitos também foram relatados. Notavelmente, 73% dos pacientes com retocolite ulcerativa em uso de corticosteroides orais ou tópicos suspenderam o uso desses medicamentos até a semana 14 ( $p=0,02$ ).

Vinte e nove pacientes com retocolite ulcerativa preencheram os critérios para a avaliação do desfecho de cicatrização endoscópica da mucosa. Desses, 76% apresentaram uma melhora endoscópica da mucosa e 69% cicatrização da mucosa.

Em relação aos resultados de segurança para a coorte prospectiva ( $n=21$ ), 29% ( $n=6/21$ ) dos pacientes com retocolite ulcerativa apresentaram EAs durante o período de avaliação. Os principais EAs manifestados antes da semana 14 foram proctocolectomia total ( $n=2$ ), febre nas 24 horas subsequentes à primeira dose ( $n=1$ ) e conjuntivite ( $n=1$ ). Após a semana 14 de tratamento, um paciente necessitou realizar proctocolectomia total e um apresentou desvio com ileostomia em alça. Para a coorte retrospectiva ( $n=30$ ), houve apenas EAs manifestados antes da semana 14 (proctocolectomia total;  $n=2$ ).

Os autores concluíram que a terapia com vedolizumabe foi eficaz e bem tolerada pelos pacientes com retocolite ulcerativa ativa. Melhora na QVRS também foi notada nestes pacientes, com melhoras significativas no escore SIBDQ na semana 14, em relação à semana 0 ( $p=0,003$ ). Notavelmente, 73% dos pacientes com retocolite ulcerativa em uso de corticosteroides orais ou tópicos reduziram o uso desses medicamentos até a semana 14 ( $p=0,02$ ).

### Stallmach, 2016

Stallmach *et al.*, 2016 (64), elaboraram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de determinar a eficácia em longo prazo de vedolizumabe em um cenário de mundo real.

A população do estudo foi definida como pacientes adultos com retocolite ulcerativa ou DC clinicamente ativas, que não responderam à terapia de indução ou apresentaram perda de resposta ao longo do tempo ou que apresentaram intolerância, tanto a antagonistas de TNF- $\alpha$ , quanto a terapias imunossupressoras convencionais.

A posologia de vedolizumabe foi de 300 mg, via infusão intravenosa, nas semanas 0, 6 e 14, constituindo a terapia de indução e, posteriormente, Q8W, caracterizando a terapia de manutenção. Os pacientes foram acompanhados no *baseline*, na semana 6, 14, 30 e na semana 54. Apenas os resultados de interesse, ou seja, dados de pacientes com retocolite ulcerativa, serão descritos.

O desfecho primário definido para esse estudo foi a porcentagem de pacientes em remissão clínica na semana 54 ( $p_{Mayo} \leq 1$ ). Os desfechos secundários foram resposta clínica (definida como a redução de 3 pontos no *Mayo score* ou mais, acompanhado com uma redução de pelo menos 30% do escore do *baseline*) e taxa de remissão clínica livre de corticosteroides na semana 54.

Um total de 127 pacientes com doenças inflamatórias intestinais clinicamente ativas, sendo 67 portadores de DC e 60 pacientes com retocolite ulcerativa, previamente tratados com pelo menos uma infusão de vedolizumabe, foram recrutados para análise.

Em relação aos dados de eficácia, baseado na análise, 25% (n=15/60) dos pacientes com retocolite ulcerativa estavam em remissão clínica após 54 semanas. Em comparação com as taxas de remissão clínica na semana 14, os resultados da semana 52 não apresentaram diferenças significativas (22% na semana 14 *versus* 25% na semana 54). As taxas de resposta clínica nas semanas 14 e 54 foram de 45% e 38%, respectivamente, sem diferenças significativas.

Na semana 54, os resultados para o desfecho de remissão clínica livre de corticosteroides mostraram que 22% (n=13/60) dos pacientes com retocolite ulcerativa alcançaram esse desfecho. A porcentagem de pacientes com remissão clínica de livre de corticosteroides não apresentou variações significativas entre as semanas 14 (15%; n=9/60) e a semana 54 (22%; n=13/60).

Os autores do estudo observaram que vedolizumabe possui efetividade em longo prazo (até 54 semanas) em pacientes com retocolite ulcerativa, refratários ao uso de anti-TNF prévio, em um cenário de mundo real.

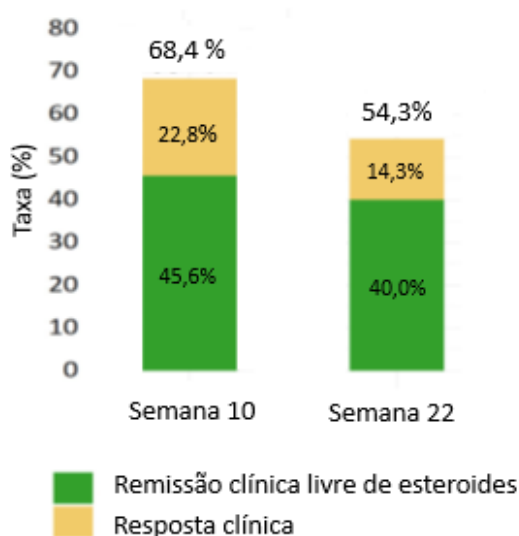
### **Macaluso, 2018**

Macaluso *et al.*, 2018 (65), realizaram um estudo de mundo real prospectivo, multicêntrico e observacional, com o objetivo de relatar dados da eficácia de vedolizumabe nos sintomas intestinais após 10 e 22 semanas de tratamento. Os dados utilizados para a realização desse estudo foram extraídos de uma base de dados da *Sicilian Network* para doenças inflamatórias intestinais. A dose recomendada para a administração de uma infusão intravenosa de vedolizumabe foi de 300 mg na semana 0, 2, 6 e, então, Q8W.

Os critérios de inclusão para o presente estudo foram pacientes adultos, com DC ou retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional ou a antagonistas de TNF- $\alpha$ . Apenas os resultados de interesse, ou seja, dados de pacientes com ou retocolite ulcerativa, serão descritos neste relatório.

Um total de 163 pacientes (84 com DC e 79 com ou retocolite ulcerativa) foram incluídos durante o período de estudo. A maioria dos pacientes (88,3%) eram dependentes de corticosteroides e aproximadamente 3 a cada 4 pacientes foram expostos a um anti-TNF- $\alpha$ .

Após 10 semanas, a remissão clínica livre de corticosteroides foi alcançada em 45,6% pacientes com retocolite ulcerativa, enquanto a resposta clínica foi reportada em 22,8%. Na semana 22 de acompanhamento, 40% dos pacientes alcançaram a remissão clínica livre de corticosteroides e 14,3% obtiveram resposta clínica (Figura 15).



**Figura 15. Benefício clínico (taxas de remissão clínica livre de corticosteroides e resposta clínica) em pacientes com retocolite ulcerativa, tratados com vedolizumabe nas semanas 10 e 22. Adaptado de Macaluso, 2018. (65)**

Os autores concluíram que vedolizumabe apresentou uma boa eficácia após 10 e 22 semanas de tratamento em pacientes com retocolite ulcerativa. Nesses pacientes, após 10 semanas, a remissão clínica livre de corticosteroides foi alcançada por 45,6%, enquanto a resposta clínica foi reportada em 22,8%. Na semana 22 de acompanhamento, 40% dos pacientes alcançaram a remissão clínica livre de corticosteroides e 14,3% obtiveram resposta clínica.

## Hoffmann, 2018

Hoffmann *et al.*, 2018 (66), elaboraram um estudo de mundo real, retrospectivo, com o objetivo de coletar dados do tratamento com vedolizumabe como terapia de indução e manutenção para pacientes com doenças inflamatórias intestinais e identificar fatores que influenciam no resultado do tratamento.

Os critérios de inclusão, definidos pelos autores, foram pacientes adultos  $\geq 18$  anos com doenças inflamatórias intestinais (DC e retocolite ulcerativa), tratados com vedolizumabe. A administração de vedolizumabe nos pacientes foi realizada por via intravenosa, com doses de 300 mg nas semanas 0, 3 e 6. Após a finalização da terapia de indução, os pacientes receberam infusões de vedolizumabe Q4W ou Q8W, dependendo da resposta individual ao tratamento no período de indução. Apenas os resultados de interesse, ou seja, dados de pacientes com retocolite ulcerativa, serão descritos neste relatório.

O desfecho primário foi definido como a resposta clínica<sup>2</sup> na semana 30 da terapia com vedolizumabe ou na primeira consulta no ambulatório após a semana 30 da terapia com vedolizumabe. O desfecho secundário foi a necessidade de colectomia dentro de 30 semanas de terapia com vedolizumabe em pacientes com retocolite ulcerativa, descontinuação do tratamento devido à falta de resposta, descontinuação devido a EAs e melhora das manifestações extra intestinais na presença de vedolizumabe.

Um total de 25 pacientes com retocolite ulcerativa foram recrutados para o estudo. Em relação aos resultados de eficácia, 20% (n=5) dos pacientes alcançaram a remissão clínica, enquanto 32% (n=8) alcançaram a resposta parcial e 48% (n=12) dos pacientes não responderam à terapia com vedolizumabe.

Quanto aos resultados dos desfechos secundários, um total de 72% (n=18/25) dos pacientes chegaram na semana 30 do tratamento com vedolizumabe. Dos 7 pacientes que descontinuaram a terapia com vedolizumabe devido à falta de resposta antes da semana 30 de tratamento (mediana da semana: 15; variação: 6 a 19), 3 desses pacientes foram submetidos à colectomia (dois na semana 6 e um na semana 15). Não foi relatado descontinuação do estudo devido a EAs relacionados ao uso de vedolizumabe.

---

<sup>2</sup> A resposta clínica ao vedolizumabe foi definida como remissão clínica ou resposta parcial.

Os autores concluíram que vedolizumabe é efetivo no tratamento da retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave, em condições de mundo real, proporcionando o alcance de remissão clínica e resposta parcial em 20% e 32% dos pacientes, respectivamente.

#### 4.5.3. Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na Tabela 13.

**Tabela 13. Classificação da qualidade da evidência.**

Desfecho	Classificação
Remissão clínica	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Resposta clínica	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Remissão clínica livre de corticosteroides	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Cicatrização da mucosa endoscópica	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Perfil de segurança	(x) Alta ( ) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Cicatrização endoscópica e histológica	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Parâmetros laboratoriais	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
QVRS	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa
Necessidade de colectomia	( ) Alta (x) Moderada ( ) Baixa ( ) Muito baixa

QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde.



#### 4.5.4. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos

Tabela 14. Estudos incluídos para análise.

Autor, data	GEMINI 1 (54)	Feagan 2017 (55)	Feagan 2017 (56)
País onde estudo foi realizado	Canadá, Porto Rico e Estados Unidos da América.	Idem GEMINI 1.	Idem GEMINI 1.
Desenho	ECR de fase III	Estudo de QVRS a partir do GEMINI 1.	Análise <i>post hoc</i> dos dados do estudo GEMINI 1.
População	Pacientes adultos ( $\geq 18$ anos e $\leq 80$ anos) com retocolite ulcerativa ativa, com pontuação no <i>Mayo score</i> de 6 a 12, com um subescore de sigmoidoscopia de pelo menos 2 pontos.	Idem GEMINI 1, porém, apenas os grupos da terapia de manutenção.	Idem GEMINI 1, porém, apenas com pacientes que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância ao tratamento com antagonistas de TNF- $\alpha$ .
Intervenção e comparadores	VDZ a cada 4 e 8 semanas e placebo.	Idem GEMINI 1.	Idem GEMINI 1.
Desfechos	<p><u>Terapia de indução:</u></p> <p><b>Primário:</b> a resposta clínica na semana 6 definida pela redução de pelo menos 30% no <i>Mayo score</i> em relação ao <i>baseline</i> + o decréscimo de 1 ponto na subescala de sangramento retal ou um escore absoluto de sangramento retal de 0 ou 1.</p> <p><b>Secundários:</b> remissão clínica (definida por um <i>Mayo score</i> <math>\leq 2</math> e nenhum subescore maior do que 1 ponto) e cicatrização da mucosa (definido por um <i>Mayo endoscopic subscore</i> [MES] de 0 ou 1).</p> <p><u>Terapia de manutenção:</u></p> <p><b>Primário:</b> remissão clínica na semana 52.</p> <p><b>Secundário:</b> resposta clínica durável (resposta nas semanas 6 e 52), remissão clínica durável (remissão nas semanas 6 e 52), cicatrização da mucosa na</p>	<p>A QVRS dos pacientes foi avaliada em um modelo de covariância a partir de três ferramentas de avaliação: IBDQ, SF-36, e EQ-5D.</p>	Idem GEMINI 1.

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

Autor, data	GEMINI 1 (54)	Feagan 2017 (55)	Feagan 2017 (56)
	semana 52 e remissão clínica livre de glicocorticoides na semana 52 para pacientes que receberam glicocorticoides no <i>baseline</i> .		

Resultados	<p><u>Terapia de indução</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Resposta clínica:</b> Coorte 1 – 47,1% dos tratados com VDZ <i>versus</i> 25,5% dos pacientes do grupo placebo (diferença: 21,7 pontos percentuais; IC 95% 11,6 a 31,7; <math>p &lt; 0,001</math>); Coorte 2 – 44,3% do grupo VDZ.</li> <li>• <b>Remissão clínica:</b> Coorte 1 – 16,9% dos pacientes tratados com VDZ <i>versus</i> 5,4% pacientes do grupo placebo (<math>p = 0,001</math>); Coorte 2 – 19,2% do grupo VDZ.</li> <li>• <b>Cicatrização da mucosa:</b> Coorte 1 – 40,9% do grupo VDZ <i>versus</i> 24,8% do grupo placebo (<math>p = 0,001</math>). Coorte 2 – 36,7% do grupo VDZ.</li> </ul>	<p><u>Terapia de indução</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diferenças médias entre o grupo placebo nas variações a partir do <i>baseline</i> nos escores IBDQ (total e todas as subescalas) e na EQ-5D EVA foram estatisticamente significativas; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Escores de utilidade do EQ-5D: média da diferença do grupo VDZ Q4W em relação ao placebo: 0,058; IC 95%: 0,006 a 0,110;</li> <li>• Entre pacientes com <i>Mayo score</i> <math>&lt; 9</math>, ambos grupos VDZ apresentaram melhoras significativas em relação ao placebo, exceto no EQ-5D;</li> <li>• Entre pacientes com <i>Mayo score</i> <math>\geq 9</math>, apenas o grupo VDZ Q8W uma melhora significativa para todas as ferramentas de avaliação;</li> <li>• Mais de 80% dos pacientes com remissão clínica na semana 52 também obtiveram remissão no IBDQ;</li> <li>• A concordância com a remissão do IBDQ não se diferenciou substancialmente (<math>&lt; 3\%</math>) da remissão clínica, definida tanto pelo <i>Mayo score</i> completo ou parcial [0,65 (IC 95%, 0,65-0,79) baseada no <i>Mayo score</i> completo e 0,72 (IC 95%: 0,65 a 0,79) baseado no <i>pMayo</i>].</li> </ul> </li> </ul>	<p><u>Terapia de indução</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O grupo TNF-naïve alcançou taxas mais elevadas de resposta ao tratamento com VDZ do que o grupo com falha à terapia com antagonistas de TNF-<math>\alpha</math>;</li> <li>• A razão de risco entre ambos os grupos foi similar (RR: 2,0; IC 95%: 1,3 a 3,0 para o grupo TNF-naïve e RR: 1,9; IC 95%: 1,1 a 3,2 para o grupo TNF-falha).</li> <li>• <b>Resposta clínica:</b> 53,1% do grupo TNF-naïve <i>versus</i> 26,3% do grupo placebo (DA: 26,4%; IC 95%: 12,4 a 40,4; RR: 2,0; IC 95%: 1,3 a 3,0). 39,0% anti-TNF-<math>\alpha</math> <i>versus</i> 20,6% do grupo placebo (DA: 18,1%; IC 95%: 2,8 a 33,5; RR: 1,9; IC 95%: 1,1 a 3,2);</li> <li>• <b>Remissão clínica:</b> pacientes TNF-naïve apresentaram DA (<i>versus</i> placebo) de 15,5 pontos percentuais (IC 95%: 5,1 a 25,9; RR: 3,2 [IC 95%: 1,3 a 7,9]) <i>versus</i> de 7,0 pontos percentuais (IC 95%: -1,3 a 15,2; RR: 3,2 [IC 95%: 0,7 a 14,5]) para o grupo TNF-falha.</li> <li>• <b>Cicatrização da mucosa:</b> grupo VDZ – 23,9 pontos percentuais (IC 95%: 10,0 a 37,7; RR: 2,0 [IC 95%: 1,3 a 3,0]) <i>versus</i> placebo – 9,9 pontos percentuais (IC 95%: -4,7 a 24,4; RR: 1,5 [IC 95%: 0,8 a</li> </ul>
	<p><u>Terapia de manutenção</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Remissão clínica:</b> 41,8% VDZ Q8W e 44,8% VDZ Q4W <i>versus</i> 15,9% do grupo placebo (DA para o VDZ Q8W <i>versus</i> placebo: 26,1%; IC 95%: 14,9 a 37,2; <math>p &lt; 0,001</math>; DA para VDZ Q4W <i>versus</i> placebo: 29,1%. IC 95%: 17,9 a 40,4; <math>p &lt; 0,001</math>);</li> <li>• <b>Resposta clínica durável:</b> 41,8% VDZ Q8W e 52,0% VDZ Q4W <i>versus</i> 23,8% do grupo placebo (DA para o VDZ Q8W <i>versus</i> placebo: 32,8%; IC 95%: 20,8 a 44,7); <math>p &lt; 0,001</math>; DA para VDZ Q4W <i>versus</i> placebo: 29,1%. IC 95%: 17,9 a 40,4;</li> </ul>		

Autor, data	GEMINI 1 (54)	Feagan 2017 (55)	Feagan 2017 (56)
	<p>p&lt;0,001);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Remissão clínica durável:</b> 20,5% VDZ Q8W e 24,0% VDZ Q4W <i>versus</i> 8,7% do grupo placebo (DA para o VDZ Q8W <i>versus</i> placebo: 11,8%; IC 95%: 3,1 a 20,5); p = 0,008; DA para VDZ Q4W <i>versus</i> placebo: 15,3%. IC 95%: 6,2 a 24,4; p = 0,001);</li> <li>• <b>Cicatrização da mucosa na semana 52:</b> 51,6% VDZ Q8W e 56,0% VDZ Q4W <i>versus</i> 19,8% do grupo placebo (DA para o VDZ Q8W <i>versus</i> placebo: 32,0%; IC 95%: 20,3 a 43,8); p &lt; 0,001; DA para VDZ Q4W <i>versus</i> placebo: 36,3%. IC 95%: 24,4 a 48,3; p &lt; 0,001);</li> <li>• <b>Remissão livre de corticoides na semana 52:</b> 31,4% VDZ Q8W e 45,2% VDZ Q4W <i>versus</i> 13,9% do grupo placebo (DA para o VDZ Q8W <i>versus</i> placebo: 17,6%; IC 95%: 3,9 a 31,3; p &lt; 0,001; DA para VDZ Q4W <i>versus</i> placebo: 29,1%. IC 95%: 16,6 a 46,2; p&lt;0,001).</li> </ul>		<p>2,6]);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes TNF-naïve 46,9% em remissão clínica após 52 semanas de VDZ <i>versus</i> 19,0% do grupo placebo (DA: 28,0%; IC 95%: 14,9 a 41,1; RR: 2,5; IC 95%: 1,5 a 4,0);</li> <li>• Grupo TNF-falha 36,1% <i>versus</i> 5,3% do grupo placebo (DA: 29,5%; IC 95%, 12,8-46,1; RR: 6,6; IC 95%: 1,7 a 26,5);</li> <li>• 44,6% dos pacientes TNF-naïve estavam em remissão e livres de corticosteroides <i>versus</i> 18,6% do grupo placebo (DA: 26,3; IC 95%: 8,7 a 43,9; RR: 2,4; IC 95%: 1,2 a 4,7);</li> <li>• Grupo TNF-falha foram de 36,1% <i>versus</i> 5,3% (DA: 29,5%; IC 95%, 12,8-46,1; RR: 6,6; IC 95%: 1,7 a 26,5);</li> <li>• Quanto à segurança, nenhuma diferença clinicamente importante foi encontrada entre VDZ e placebo.</li> </ul>
Limitações	O estudo não foi elaborado para reconhecer a dose mínima eficaz e o momento do efeito máximo do VDZ como terapia de indução e	Os dados do questionário SF-36, coletados nos países participantes de GEMINI 1, foram comparados com uma população local. Mudança de ≥10 pontos foi usada como o limiar mínimo de diferença clinicamente importante para EQ-5D EVA.	Resultados baseados em análises exploratórias e post hoc de subpopulações do estudo GEMINI 1, limitando o número de pacientes participantes da análise.
Nível de evidência/grau de recomendação	1B/A	1B/A	1B/A

VDZ: vedolizumabe; IC: intervalo de confiança; Q8W: a cada 8 semanas; Q4W: a cada 4 semanas; IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; EQ-5D: EuroQol-5D; EVA: escala visual analógica; QVRS: qualidade de vida relacionada a saúde; SF-36: *36-Item Short Form Health Survey*; RR: risco relativo; DA: diferença ajustada; TNF: fator de necrose tumoral.

#### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

**Tabela 15. Estudos incluídos para análise (continuação).**

Autor, data	GEMINI LTS (57)	Noman 2017 (58)	Narula 2018 (14)	Shelton 2015 (60)
<b>País onde estudo foi realizado</b>	Austrália, Alemanha, Bélgica, Canadá, Coreia do Sul, Estados Unidos da América, Hungria, Israel, Malásia.	Bélgica.	Estados Unidos da América e Canada.	Estados Unidos da América.
<b>Desenho</b>	Estudo de segurança em longo prazo a partir de dados do estudo GEMINI 1 (54).	Estudo retrospectivo baseado na população do estudo GEMINI LTS (57).	Revisão retrospectiva.	Estudo observacional retrospectivo.
<b>População</b>	Idem GEMINI 1 (54).	Idem GEMINI LTS (57).	Pacientes do Consórcio VICTORY com diagnóstico confirmado para retocolite ulcerativa e, sintomas clínicos ativo, tratadas ou não previamente com anti-TNF.	Pacientes que iniciaram a terapia com VDZ para o tratamento de DC e retocolite ulcerativa, além de pacientes que receberam pelo menos 3 infusões no tempo da análise (semanas 0, 2 e 6).
<b>Intervenção e comparadores</b>	Idem GEMINI 1. O estudo também incluiu pacientes VDZ-naïve, com critério de elegibilidade similar, contudo, o escore <i>pMayo</i> foi utilizado para medir a atividade da doença.	Idem GEMINI LTS (57).	VDZ.	VDZ via intravenosa, 300 mg, administrado nas semanas 0, 2,6 e 14.
<b>Desfechos</b>	<b>Desfecho primário:</b> avaliação da segurança do tratamento com VDZ. <b>Desfecho secundário:</b> resposta clínica e remissão clínica e QVRS (IBQD e SF-36 EVA);	Proporção de pacientes com cicatrização completa, avaliada pelo <i>nonresponder imputation</i> (NRI); Incidência de displasia ou adenocarcinoma; Proporção de colonoscopia com cicatrização endoscópica e histológica combinadas;	<b>Primários:</b> taxas cumulativas de remissão clínica e remissão endoscópica. <b>Secundários:</b> taxas cumulativas de remissão livre de corticosteroides. remissão profunda (remissão clínica e remissão endoscópica) e segurança.	<b>Desfecho primário:</b> foi a obtenção da resposta clínica ou da remissão clínica na semana 14. <b>Desfechos secundários:</b> resposta clínica na semana 6, normalização da proteína C-reativa (PCR) na semana 14, níveis de PCR nas semanas 2, 6, 14 e redução na dose de prednisona na semana 14 comparado com o <i>baseline</i> .

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

Autor, data	GEMINI LTS (57)	Noman 2017 (58)	Narula 2018 (14)	Shelton 2015 (60)
Resultados				
	<u>Segurança</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidência de qualquer EA ou EAS foi de 88% e 20%, respectivamente;</li> <li>• Os EAs foram exacerbação da retocolite ulcerativa e nasofaringite;</li> <li>• Infecções graves e reações relacionadas à infusão ocorreram em 5% e em 3% dos pacientes, respectivamente;</li> <li>• 10% dos pacientes apresentaram um EA que culminou na descontinuação do estudo;</li> </ul>		<u>Taxa cumulativa de resposta clínica</u> <b>6 meses:</b> 54% <b>12 meses:</b> 75%	
	<u>Eficácia a longo prazo</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Após 28 semanas de tratamento com VDZ, 67% (n = 102/153) dos pacientes apresentaram um <i>pMayo</i> ≤ 2;</li> <li>• 63% (n=55/87) daqueles provenientes de falha com os antagonistas de TNF-α e 69% (n = 41/59) do grupo TNF-naïve obtiveram o mesmo resultado;</li> <li>• Foram observadas melhoras em pacientes VDZ-naïve</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A cicatrização endoscópica foi encontrada em 50% da população (n=17/34);</li> <li>• A combinação da cicatrização endoscópica e histológica da mucosa foi encontrada em 32% dos pacientes (n=11/34);</li> <li>• A mediana do tempo de tratamento no momento da colonoscopia foi de 31 meses</li> <li>• Na última colonoscopia realizada, a cicatrização da mucosa foi observada em 70% dos pacientes (n=20).</li> <li>• Uma correlação significativa foi encontrada entre a cicatrização endoscópica e a cicatrização histológica da mucosa (<math>r^2</math>: 0,61; <math>p &lt; 0,001</math>).</li> </ul>	<u>Taxa cumulativa de remissão clínica</u> <b>6 meses:</b> 36% <b>12 meses:</b> 51% <u>Remissão endoscópica (Mayo 0 e 1)</u> <b>0:</b> <b>6 meses:</b> 29% <b>12 meses:</b> 62% <b>1:</b> <b>6 meses:</b> 18% <b>12 meses:</b> 41% <u>Taxas cumulativas de remissão livre de corticosteroides:</u> <b>6 meses:</b> 21% <b>12 meses:</b> 37%  <u>Remissão profunda</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 53,5% (n=31) e 29,3% (n=17) dos pacientes apresentaram resposta clínica e alcançaram remissão clínica, respectivamente;</li> <li>• 71% (n=22) conseguiram reduzir a dose de corticosteroides em ≥ 50%. 48,4% (n=15) não utilizavam mais essa classe de medicamentos na semana 14;</li> <li>• 23,1% (n=20) dos pacientes alcançaram uma remissão clínica livre de corticosteroides na semana 14;</li> <li>• Observou-se uma melhora não significativa da média de PCR na semana 14, em comparação com ao <i>baseline</i> (10,8 versus 7,5; <math>p=0,29</math>);</li> <li>• Entre os 21 pacientes com PCR elevada no início do estudo, 10/21 (47,6%) normalizaram a PCR na semana 14.</li> </ul>

#### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

Autor, data	GEMINI LTS (57)	Noman 2017 (58)	Narula 2018 (14)	Shelton 2015 (60)
	<p>segundo as variações no IBDQ, EQ-5D EVA, SF-36 PCS e SF-36 MCS em relação ao <i>baseline</i>;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Um total de 91% (n=124/136) dos pacientes com dados disponíveis após 104 semanas de exposição cumulativa e 97% (n = 71/73) após 152 semanas relataram resposta clínica;</li> <li>Após 8 semanas de retratamento, as taxas de resposta e remissão melhoraram em 84% (n=38/45) dos pacientes com resposta clínica e em 73% (n=33/45) dos pacientes;</li> <li>Após 28 semanas do aumento da frequência dose, a resposta clínica e a remissão foram reportadas em 53% (n=17/32) e em 25% (n=8/32) dos pacientes, respectivamente.</li> </ul>		<p><b>6 meses:</b> 14%</p> <p><b>12 meses:</b> 30%</p> <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vedolizumabe foi bem tolerado pelos pacientes do estudo;</li> <li>EASs e infecções sérias foram relatados em 6% e 4%, respectivamente.</li> <li>As infecções sérias foram causadas por <i>Clostridium difficile</i> (n = 5; 1 necessitou de hospitalização), <i>Entamoeba histolytica</i> (n=1), colite por citomegalovírus (n=1), colangite (n=1), sinusite (n=2, 1 resultou em descontinuação do medicamento), pneumonia (n=1), mielite transversa (n=1) e diverticulite (n=1);</li> <li>A taxa cumulativa de colectomia nos meses 6 e 12 foi de 6% e 13%, respectivamente.</li> </ul>	
<b>Limitações</b>	Viés associado a ausência de cegamento e randomização dos pacientes, além de ser um estudo não-	Ausência de cegamento dos profissionais que realizaram a endoscopia, população estudada	Desenho do estudo (retrospectivo); Vieses nos padrões de prática acadêmica em comparação com	Estudo observacional, alguns dados coletados retrospectivamente, heterogeneidade na coleta de dados.

# CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

Autor, data	GEMINI LTS (57)	Noman 2017 (58)	Narula 2018 (14)	Shelton 2015 (60)
	controlado.	estava em resposta clínica contínua por mais de um ano e todos os pacientes foram tratados em um intervalo de cada 4 semanas.	aqueles em populações não acadêmicas ou internacionais, particularmente com relação ao uso de imunomoduladores e/ou esteroides concomitantes;  Tamanho amostral do estudo.	
Nível de evidência/grau de recomendação	1B/A	1B/A	2B/B	2B/B

VDZ: vedolizumabe; IC: intervalo de confiança; Q8W: a cada 8 semanas; Q4W: a cada 4 semanas; IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; EQ-5D: EuroQol-5D; EVA: escala visual analógica; QVRS: qualidade de vida relacionada a saúde; SF-36: *36-Item Short Form Health Survey*; RR: risco relativo; DA: diferença ajustada; TNF: fator de necrose tumoral; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

Tabela 16. Estudos incluídos para análise (continuação).

Autor, data	Amiot, 2016 (67)	Amiot 2017 (61)	Baumgart 2016 (62)
País onde estudo foi realizado	França.	Idem Amiot, 2016.	Alemanha.
Desenho	Estudo observacional prospectivo.	Extensão do estudo Amiot, 2016.	Estudo de coorte consecutiva.
População	Pacientes adultos com doenças inflamatórias intestinais (DC e retocolite ulcerativa) ativa, que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou foram intolerantes à terapia convencional ou a pelo menos um agente anti-TNF- $\alpha$ .	Idem Amiot, 2016.	Pacientes adultos com doença inflamatória intestinal (retocolite ulcerativa e DC), ambas com doença ativa (índice de Harvey-Bradshaw > 7 e <i>pMayo</i> > 4).
Intervenção e comparadores	VDZ 300 mg nas semanas 0, 2 e 6 (terapia de indução), e posteriormente Q8W (terapia de manutenção).	Idem Amiot, 2016.	VDZ.
Desfechos	<p><b>Desfecho primário:</b> remissão clínica livre de corticosteroides na semana 14, definida como o <i>pMayo</i> &lt; 3, combinado com a frequência de evacuações e sangramento retal <math>\leq 19</math>.</p> <p><b>Desfechos secundários:</b> remissão clínica, resposta clínica, taxas de resposta clínica livre de corticosteroides na semana 6 e na semana 14, e segurança na semana 14.</p>	Remissão clínica livre de corticosteroides, remissão clínica, resposta clínica livre de corticosteroides, resposta clínica e segurança semana 54.	<p><b>Desfecho primário:</b> remissão clínica (<i>pMayo</i> <math>\leq 1</math>);</p> <p><b>Desfechos secundários:</b> remissão clínica livre de corticosteroides, resposta clínica (<i>pMayo</i> <math>\geq 3</math>), impacto do VDZ na proteína C-reativa (PCR), calprotectina e hemoglobina.</p>
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>Na semana 6, 32% (n=39) pacientes com retocolite ulcerativa apresentaram remissão clínica;</li> <li>21% (n=26) estavam em remissão clínica livre de corticosteroides;</li> <li>41% (n=50) apresentaram resposta clínica;</li> <li>26% (n=32) apresentaram resposta clínica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Remissão clínica livre de corticosteroides: 40,5%</li> <li>Remissão clínica: 42,1%</li> <li>Resposta clínica livre de corticosteroides: 56,2%</li> <li>Resposta clínica: 50,4%</li> <li>EAs foram relatados em 26,2% dos pacientes;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proporção de pacientes que alcançaram remissão clínica foi de de 11,3% para 23,5% da semana 6 para a 14 (<math>p = 0,004</math>);</li> <li>Remissão clínica livre de esteroides: proporção aumentou de 8,7% para 19,1% da semana 6 a 14 (<math>p = 0,012</math>);</li> <li>Remissão clínica em pacientes <i>naïve</i></li> </ul>

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.



Autor, data	Amiot, 2016 (67)	Amiot 2017 (61)	Baumgart 2016 (62)
	<p>livre de corticosteroides;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• O <i>pMayo</i> apresentou um decréscimo significativo entre as semanas 0 e 6 (<math>6,1 \pm 1,7</math> versus <math>3,9 \pm 2,6</math>, respectivamente; <math>p &lt; 0,001</math>) no grupo VDZ;</li> <li>• Na semana 14, 39% (n=47) dos pacientes estavam em remissão clínica e 36% (n=43) se encontravam em remissão clínica livre de corticosteroides</li> <li>• 57% (n=69) dos pacientes apresentaram resposta clínica e 50% (n=60) alcançaram resposta clínica livre de corticosteroides;</li> <li>• No que se refere aos resultados de segurança, 31,6% (n = 93/294); pacientes relataram EAs;</li> <li>• 8,2% (n=24) relataram EAs;</li> <li>• 5,1% (n=15) relataram EAs que resultaram na descontinuação do tratamento com VDZ;</li> <li>• Os EAs mais comumente mencionados foram cefaleia (n=16) e parestesia (n=13).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EASs ocorreram em 7,2% dos pacientes;</li> <li>• 2,5% dos pacientes manifestaram EAs que levaram a descontinuação do tratamento com VDZ.</li> </ul>	<p>versus pacientes previamente expostos: 39,3% versus 18,5%; <math>p = 0,023</math>;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Resposta clínica: de 42,6% para 57,4% (<math>p = 0,008</math>), da semana 6 a 14, respectivamente;</li> <li>• Os valores de PCR diminuíram apenas numericamente ao longo das semanas 0, 4 e 14 (<math>0,63</math> versus <math>0,52</math> versus <math>0,43</math> mg/dL, respectivamente);</li> <li>• Níveis de calprotectina nas semanas 0, 6 e 14: 1.740 mg/dL na semana 0; 825 mg/dL na semana 6 e 273 mg/dL na semana 14; <math>p \leq 0,05</math> para a comparação entre semana 0 e a 6; <math>p \leq 0,05</math> para a comparação entre semana 6 e a 14 e <math>p \leq 0,0001</math> para a comparação entre a semana 0 e a 14;</li> <li>• Níveis de hemoglobina nas semanas 0, 6 e 14: <math>8,3</math> versus <math>8,20</math> versus <math>8,51</math> mmol/L. Apenas o aumento entre as semanas 6 e 14 foi estatisticamente significativo (<math>p = 0,020</math>);</li> <li>• Principais EAs relatados: artralgia (n=12), acne (n=6), artrite (n=4), nasofaringite (n=4), eritema nodoso (n=2), parestesia (n=2) e herpes oral (n=2)</li> </ul>
Limitações	A natureza retrospectiva da coleta de dados pode ter subestimado o perfil de segurança e os problemas clínicos específicos	-	Número de pacientes e período de observação foram limitados, impedindo uma modelagem estatística avançada.
Nível de evidência/grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

VDZ: vedolizumabe; IC: intervalo de confiança; Q8W: a cada 8 semanas; Q4W: a cada 4 semanas; IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; EQ-5D: EuroQol-5D; EVA: escala visual analógica; QVRS: qualidade de vida relacionada a saúde; SF-36: *36-Item Short Form Health Survey*; RR: risco relativo; DA: diferença ajustada; TNF: fator de necrose tumoral; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; DC: doença de Crohn.

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

**Tabela 17. Estudos incluídos para análise (continuação).**

Autor, data	Vivio 2016 (63)	Stallmach 2018 (64)	Macaluso 2018 (65)	Hoffmann 2018 (66)
<b>País onde estudo foi realizado</b>	Estados Unidos da América.	Alemanha.	Itália.	Alemanha.
<b>Desenho</b>	Estudo observacional.	Estudo observacional prospectivo de mundo real.	Estudo observacional prospectivo de mundo real.	Estudo de mundo real retrospectivo.
<b>População</b>	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com doenças inflamatórias intestinais que iniciaram a terapia com VDZ entre agosto de 2014 a março de 2015.	Pacientes adultos com retocolite ulcerativa ou DC clinicamente ativas, que não responderam à terapia de indução ou apresentaram perda de resposta ao longo do tempo ou que apresentaram intolerância, tanto a antagonistas de TNF- $\alpha$ , quanto a terapias imunossupressoras convencionais.	Pacientes adultos, com DC ou retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional ou a antagonistas de TNF- $\alpha$ .	Pacientes adultos ≥ 18 anos com doenças inflamatórias intestinais (DC e retocolite ulcerativa), tratados com VDZ.
<b>Intervenção e comparadores</b>	VDZ 300 mg via infusão intravenosa, sendo administrado nas semanas 0, 2, 6 e 14.	VDZ 300 mg, via infusão intravenosa, nas semanas 0, 6 e 14, constituindo a terapia de indução e, posteriormente, Q8W, caracterizando a terapia de manutenção.	VDZ 300 mg via infusão intravenosa, sendo administrado nas semanas 0, 2, 6 e, posteriormente, Q8W.	VDZ via intravenosa, com doses de 300 mg nas semanas 0, 3 e 6.
<b>Desfechos</b>	Resposta clínica; Cicatrização da mucosa; QVRS; Desfechos laboratoriais.	<b>Desfecho primário:</b> porcentagem de pacientes em remissão clínica na semana 54 ( $p_{Mayo} \leq 1$ ). <b>Desfechos secundários:</b> resposta clínica (definida como a redução de 3 pontos no <i>Mayo score</i> ou mais, acompanhado com uma redução de pelo menos 30% do escore do <i>baseline</i> ) e taxa de remissão clínica	Remissão clínica livre de corticoesteroides; Resposta clínica.	<b>Desfecho primário:</b> resposta clínica (remissão clínica ou resposta parcial) na semana 30 da terapia na primeira consulta no ambulatório após a semana 30; <b>Desfechos secundários:</b> necessidade de colectomia dentro de 30 semanas de terapia com VDZ em pacientes com retocolite ulcerativa, descontinuação

**CONFIDENCIAL**

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

Autor, data	Vivio 2016 (63)	Stallmach 2018 (64)	Macaluso 2018 (65)	Hoffmann 2018 (66)
		livre de corticosteroides na semana 54.		do tratamento devido à falta de resposta, descontinuação devido a EAs e melhora das manifestações extra intestinais na presença de VDZ.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> <li>Entre pacientes com a doença clinicamente ativa, 55% atingiram remissão clínica em 14 semanas;</li> <li>Observou-se melhoras no escore SIBDQ nas semanas 6 e 14, em relação a semana 0 (53 e 55 pontos <i>versus</i> 45 pontos, com <math>p=0,006</math> e <math>p=0,003</math>, respectivamente);</li> <li>Relatou-se uma redução numérica nos níveis de PCR média e na taxa de sedimentação dos eritrócitos;</li> <li>73% suspenderam o uso de corticosteroides orais ou tópicos até a semana 14 (<math>p=0,02</math>);</li> <li>76% dos pacientes que foram incluídos na análise do desfecho de cicatrização da mucosa apresentaram uma melhora endoscópica da mucos. 69% apresentaram cicatrização;</li> <li>29% (<math>n=6/21</math>) dos pacientes apresentaram EAs durante o período de avaliação;</li> <li>Principais EAs manifestados</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>25% (<math>n=15/60</math>) apresentaram em remissão clínica após 54 semanas</li> <li>Em comparação com as taxas de remissão clínica na semana 14, os resultados da semana 52 não apresentaram diferenças significativas (22% na semana 14 <i>versus</i> 25% na semana 54).</li> <li>Resposta clínica nas semanas 14 e 54: 45% e 38%, respectivamente, sem diferenças significativas.</li> <li>Remissão clínica livre de esteroides na semana 54: 22% (<math>n=13/60</math>) alcançaram esse desfecho;</li> <li>A porcentagem de pacientes com remissão clínica de livre de corticosteroides não apresentou variações significativas entre as semanas 14 (15%; <math>n=9/60</math>) e a semana 54 (22%; <math>n=13/60</math>).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Semana 10: a remissão clínica livre de corticosteroides alcançada em 45,6% pacientes, enquanto a resposta clínica foi reportada em 22,8%.</li> <li>Semana 22: 40% dos pacientes alcançaram a remissão clínica livre de corticosteroides e 14,3% obtiveram resposta clínica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>20% (<math>n=5</math>) dos pacientes alcançaram a remissão clínica;</li> <li>32% (<math>n=8</math>) alcançaram a resposta parcial;</li> <li>48% (<math>n=12</math>) dos pacientes não responderam à terapia com VDZ;</li> <li>72% (<math>n=18/25</math>) dos pacientes chegaram na semana 30 do tratamento com VDZ</li> <li>7 pacientes descontinuaram a terapia devido à falta de resposta antes da semana 30 de tratamento (mediana da semana: 15; variação: 6 a 19);</li> <li>Entre os que descontinuaram, 3 foram submetidos à colectomia (dois na semana 6 e um na semana 15).</li> </ul>

#### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

Autor, data	Vivio 2016 (63)	Stallmach 2018 (64)	Macaluso 2018 (65)	Hoffmann 2018 (66)
	antes da semana 14: proctocolectomia total (n=2), febre nas 24 horas subsequentes à primeira dose (n=1) e conjuntivite (n=1).			
Limitações	Estudo aberto com número de pacientes significativamente menor que estudos clínicos.	Estudo não controlado.	Duração do acompanhamento não é suficiente para obter dados a longo prazo, ausência de dados para sinais objetivos da doença (resultados de exames de ressonância magnética), ausência de escores validados para avaliação precisa da gravidade e das variações das manifestações clínicas.	-
Nível de evidência/grau de recomendação	2B/B	2B/B	2B/B	2B/B

VDZ: vedolizumabe; IC: intervalo de confiança; Q8W: a cada 8 semanas; Q4W: a cada 4 semanas; IBDQ: *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; EQ-5D: EuroQol-5D; EVA: escala visual analógica; QVRS: qualidade de vida relacionada a saúde; SF-36: *36-Item Short Form Health Survey*; RR: risco relativo; DA: diferença ajustada; TNF: fator de necrose tumoral; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério.

#### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

#### 4.6. Outras evidências científicas

As evidências científicas encontradas durante a busca que incluíram comparadores não disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar (biológicos) e mídias não recomendadas (resumos de congresso) foram descritas separadamente nessa seção. Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação e servem como comparação com outros resultados.

##### Singh, 2017

Singh *et al.*, 2017 (68), elaboraram uma revisão sistemática com metanálise em rede com o objetivo de comparar a eficácia e segurança de agentes anti-TNF (infliximabe, adalimumabe e golimumabe), vedolizumabe e tofacitinibe<sup>3</sup> como primeira e segunda linha de tratamento em pacientes com colite ulcerativa moderada a grave.

Foram incluídos ECRs de fase II ou fase III que preenchem os seguintes critérios de inclusão: (1) pacientes adultos > 18 anos com colite ulcerativa moderada a grave (escore *Mayo Clinic* de 6 a 12, com um subescore endoscópico de 2 ou 3) que são ou não *naïves* ou que receberam terapia prévia com anti TNF- $\alpha$  ; (2) intervenção: terapia biológica com os agentes avaliados com duração mínima de 14 dias; (3) comparadores: outro agente biológico, inibidores Janus quinase ou placebo; (4) desfechos: indução da remissão clínica (escore *Mayo Clinic* < 2, sem subescore individual > 1) e cicatrização da mucosa (subescore endoscópico Mayo de 0 ou 1).

Para avaliação da fase de manutenção foi realizada uma metanálise em rede e comparação par a par separadamente. Para essa metanálise foram incluídos ECRs de fase II ou III que consideraram: (1) pacientes adultos > 18 anos com colite ulcerativa moderada a grave (escore *Mayo Clinic* de 6 a 12, com um subescore endoscópico de 2 ou 3) com doença ativa no momento do recrutamento ou que alcançaram resposta clínica na terapia de indução com o agente *index*; (2) intervenção: terapia biológica com os agentes avaliados com duração mínima de 24 semanas; (3) comparadores: outro agente biológico ou placebo; (4) desfechos: remissão clínica e cicatrização da mucosa (desfechos de eficácia) e EASs e quaisquer infecções (desfechos de segurança).

---

<sup>3</sup> Não possui indicação para o tratamento de retocolite ulcerativa no Brasil.

A busca para coletar dados para a revisão sistemática foi realizada em múltiplas bases de dados eletrônicas até 31 de maio de 2017, sem restrição de idioma.

De um total de 1.866 identificados pela estratégia de busca aplicada, 12 ECRs para primeira linha de tratamento (54,69–76) (pacientes *naïve* para tratamento com biológicos) e quatro ECRs para segunda linha (54,72,77) (em pacientes com exposição prévia a agentes anti TNF- $\alpha$ ) foram incluídos. Alguns dos estudos incluídos para infliximabe (ACT 1 e 2 (69), Jiang *et al.* (70), NCT01551290 (71)), adalimumabe (ULTRA 2 (72,76), Suzuki *et al.* (73)) e vedolizumabe (GEMINI 1 (54)) também relataram resultados dos desfechos para terapia de manutenção na mesma publicação. Os estudos PURSUIT-J (78) e OCTAVE-SUSTAIN (77) reportaram desfechos relacionados a terapia de manutenção para os medicamentos golimumabe e tofacitinibe, respectivamente.

Todos os desfechos foram uniformemente avaliados com base na definição padrão do escore *Mayo clinic*, entre as semanas seis e oito para terapia de indução e entre as semanas 30 e 54 para terapia de manutenção. De modo geral, os estudos apresentaram baixo risco de viés e todos foram patrocinados por indústrias.

#### Resultados da terapia de indução

Um total de 2720 pacientes *naïve* para tratamento com biológicos com colite ulcerativa moderada a grave, tratados com infliximabe (4 estudos, 667 pacientes), adalimumabe (3 estudos, 741 pacientes) golimumabe (2 estudos, 586 pacientes), vedolizumabe (1 estudo, 206 pacientes) e tofacitinibe (2 estudos, 520 pacientes) foram incluídos. Em relação ao resultado da metanálise direta, todos os agentes foram superiores ao placebo para o desfecho de remissão clínica, e a intensidade do efeito foi maior em pacientes que receberam infliximabe (OR: 4,22) e vedolizumabe (OR: 4,26).

Os resultados da metanálise em rede comparada ao placebo mostraram uma confiança moderada nas estimativas que apoiam a administração de infliximabe, adalimumabe, golimumabe, vedolizumabe e tofacitinibe para a indução da remissão clínica em pacientes *naïve* ao tratamento com biológicos (evidência rebaixada devido à imprecisão em razão da baixa taxa de eventos que não atende ao tamanho ótimo da informação) (Tabela 18). Na comparação de intervenções ativas, não foram identificados estudos *head-to-head*. Não foi registrada diferença significativa na eficácia entre infliximabe e vedolizumabe como

tratamento de primeira linha, com uma baixa confiança nas estimativas (OR: 0,96; IC 95%: 0,30 a 3,09) (Tabela 18). No geral, os medicamentos infliximabe (SUCRA: 0,85) e vedolizumabe (SUCRA: 0,82) foram os melhores classificados, seguidos de golimumabe (SUCRA: 0,58), tofacitinibe (SUCRA: 0,43) e adalimumabe (SUCRA: 0,31) para indução da remissão clínica em pacientes *naïve*. Com uma taxa combinada de 9,8% (variação 5,7 a 21,9) de pacientes dos estudos incluídos apenas recebendo placebo alcançarem remissão. Foi estimado que 31,6%, 30,9%, 23,0%, 18,9% e 16,1 dos pacientes que receberam vedolizumabe, infliximabe, golimumabe, tofacitinibe e adalimumabe, respectivamente, iriam alcançar a indução da remissão.

Para o desfecho de cicatrização da mucosa, na metanálise direta, todos os agentes se mostraram superiores ao placebo e o tamanho do efeito foi mais forte para infliximabe (OR: 3,32) e vedolizumabe (OR: 2,91).

Na metanálise em rede, comparado ao placebo, uma evidência de alta qualidade suportou o uso de infliximabe, adalimumabe e golimumabe, enquanto uma evidência de qualidade moderada (evidência rebaixada devido à imprecisão em razão da baixa taxa de eventos que não atende ao tamanho ótimo da informação) suportou o uso de vedolizumabe e tofacitinibe para indução de cicatrização da mucosa em pacientes *naïves* para tratamento com biológicos (Tabela 18). Ao realizar uma comparação entre as intervenções ativas, novamente não foram encontrados estudos *head-to-head*. Não foi encontrada diferença significativa na eficácia do infliximabe e do vedolizumabe como terapias de primeira linha para indução de cicatrização de mucosa, com baixas estimativas (OR: 1,14; IC 95% 0,56 a 2,30) (Tabela 18). No geral, os medicamentos infliximabe (SUCRA: 0,91) e vedolizumabe (SUCRA: 0,81) foram os melhores colocados no *ranking* para a indução de cicatrização de mucosa, seguido de tofacitinibe (SUCRA: 0,54), golimumabe (SUCRA: 0,41) e adalimumabe (SUCRA: 0,32). Foi estimado que 59,0%, 55,7%, 46,8%, 42,9% e 40,6% dos pacientes tratados com infliximabe, vedolizumabe, tofacitinibe, golimumabe e adalimumabe, respectivamente, iriam alcançar a indução da cicatrização da mucosa.



**Tabela 18. Eficácia comparativa de agentes farmacológicos para a indução de remissão clínica e cicatrização da mucosa em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave, *naïve* de tratamento biológico, por meio de uma metanálise em rede\*. Singh 2017. (68)**

Indução da remissão clínica						
Indução da cicatrização da mucosa	<b>Tofacitinibe 10 mg</b>	0,50 (0,14 a 1,79)	0,78 (0,31 a 1,96)	1,22 (0,52 a 2,86)	0,52 (0,23 a 1,20)	<b>2,15 (1,08 a 4,28)</b>
	0,70 (0,31 a 1,55)	<b>Vedolizumabe</b>	1,55 (0,46 a 5,24)	2,41 (0,75 a 7,79)	1,04 (0,33 a 3,31)	<b>4,26 (1,47 a 12,32)</b>
	1,17 (0,64 a 2,12)	1,67 (0,83 a 3,38)	<b>Golimumabe</b>	1,55 (0,73 a 3,33)	0,67 (0,31 a 1,43)	<b>2,75 (1,51 a 4,98)</b>
	1,28 (0,72 a 2,29)	1,84 (0,92 a 3,66)	1,10 (0,71 a 1,71)	<b>Adalimumabe</b>	<b>0,43 (0,22 a 0,85)</b>	<b>1,77 (1,08 a 2,90)</b>
	0,60 (0,34 a 1,11)	0,88 (0,43 a 1,77)	<b>0,52 (0,33 a 0,83)</b>	<b>0,48 (0,31 a 0,74)</b>	<b>Infliximabe</b>	<b>4,10 (2,58 a 6,52)</b>
	<b>2,03 (1,23 a 3,34)</b>	<b>2,91 (1,56 a 5,42)</b>	<b>1,74 (1,25 a 2,41)</b>	<b>1,58 (1,18 a 2,13)</b>	<b>3,32 (2,39 a 4,60)</b>	<b>Placebo</b>

\*: as comparações devem ser lidas da esquerda para a direita. Os *odds ratio* para as comparações estão nas células em comum entre a coluna e linha de tratamento. Os números em negrito e vermelho são estatisticamente significativos. Para a indução de remissão clínica, *odds ratio* <1 favorece o tratamento localizado na linha. Para a indução da cicatrização da mucosa, *odds ratio* <1 favorece o tratamento localizado na coluna. Os números em parênteses indicam intervalo de confiança 95%.

Em relação aos resultados para a terapia de segunda linha (pacientes previamente tratados com agentes anti-TNF), um total de 4 ECRs, que somam 967 pacientes foram identificados. Apenas os medicamentos adalimumabe, vedolizumabe e tofacitinibe foram avaliados, uma vez que não foram encontrados estudos para os outros medicamentos e que preenchessem os critérios de inclusão pré-determinados.

Na metanálise direta, apenas tofacitinibe foi significativamente superior ao placebo para indução da remissão clínica. Já os resultados da metanálise em rede mostraram que, comparados ao placebo, uma evidência de qualidade moderada (evidência rebaixada devido à imprecisão em razão da baixa taxa de eventos que não atende ao tamanho ótimo da

informação) apoiou o uso de tofacitinibe (OR: 11,88; IC 95%: 2,32 a 60,89) para indução da remissão nestes pacientes. Em contraste, evidência de baixa qualidade (intervalos de confiança muito amplos) suportou o uso de vedolizumabe (OR: 3,30; IC 95%: 0,68 a 16,11) e de adalimumabe (OR: 1,36; IC 95%: 0,49 a 30,80) (Tabela 19). Na comparação de tratamentos ativos, novamente não foram encontrados estudos *head-to-head*. Os resultados para essas comparações encontram-se na Tabela 19. No geral, o medicamento tofacitinibe (SUCRA: 0,96) apresentou os melhores resultados para o desfecho de indução da remissão clínica, seguido de vedolizumabe (SUCRA: 0,62) e de adalimumabe (SUCRA: 0,31). Adicionalmente, foi estimado que 28,8%, 10,1% e 4,4% dos pacientes tratados com tofacitinibe, vedolizumabe e adalimumabe, respectivamente, iriam alcançar indução da remissão.

Para cicatrização da mucosa em pacientes previamente tratados com agentes biológicos, a metanálise direta indicou que apenas tofacitinibe foi significativamente superior ao placebo.

Os resultados da metanálise em rede mostraram que, comparado ao placebo, uma evidência de qualidade baixa suportou o uso de vedolizumabe (OR: 1,69; IC 95%: 0,78 a 3,64) para a indução de cicatrização da mucosa em pacientes com tratamento prévio com biológicos anti TNF- $\alpha$  (Tabela 19). Em geral, o tofacitinibe obteve a melhor posição no *ranking* (SUCRA: 0,99), seguido do vedolizumabe (SUCRA: 0,57) e do adalimumabe (SUCRA: 0,27). Foi estimado que 47,5%, 24,5% e 17,4% dos pacientes tratados com tofacitinibe, vedolizumabe e adalimumabe, respectivamente, alcançariam a cicatrização da mucosa.

**Tabela 19. Eficácia comparativa de agentes farmacológicos para a indução de remissão clínica e cicatrização da mucosa em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave com exposição prévia a anti-TNF, por meio de uma metanálise em rede\*. Singh 2017. (68)**

Indução da remissão clínica				
Indução da cicatrização da mucosa	Tofacitinibe 10 mg	3,60 (0,37 a 35,13)	<b>8,75 (1,27 a 60,36)</b>	<b>11,88 (2,32 a 60,89)</b>
	2,79 (0,96 a 8,15)	Vedolizumabe	2,43 (0,37 a 16,09)	3,30 (0,68 a 16,11)
	<b>4,29 (1,63 a 11,33)</b>	1,54 (0,57 a 4,14)	Adalimumabe	1,36 (0,49 a 3,80)

Indução da remissão clínica			
	<b>4,71 (2,23 a 9,92)</b>	1,69 (0,78 a 3,64)	<b>Placebo</b>

\*: as comparações devem ser lidas da esquerda para a direita. Os *odds ratio* para as comparações estão nas células em comum entre a coluna e linha de tratamento. Os números em negrito e vermelho são estatisticamente significativos. Para a indução de remissão clínica, *odds ratio* <1 favorece o tratamento localizado na linha. Para a indução da cicatrização da mucosa, *odds ratio* <1 favorece o tratamento localizado na coluna. Os números em parênteses indicam intervalo de confiança 95%.

Para os resultados de segurança não foi realizada uma metanálise em rede. Adicionalmente, a taxa mediana de EASs com intervenção ativa foi de 4,2% (intervalo interquartil: 3,4 a 11,4). Numericamente, a taxa foi maior em pacientes tratados com infliximabe (10,7% a 21,5%). A taxa mediana de infecções sérias nos estudos com terapia de indução com intervenção ativa foi de 1,3% (intervalo interquartil: 0,3 a 2,1).

#### Resultados da terapia de manutenção

Em razão das diferenças de desenho de estudo, os estudos de infliximabe e adalimumabe, e golimumabe, vedolizumabe e tofacitinibe foram analisados separadamente. Vedolizumabe, tofacitinibe e golimumabe se mostraram superiores ao placebo no desfecho de manutenção da remissão clínica e de cicatrização da mucosa em estudos cujos respondedores a terapia de indução foram re-randomizados para intervenção ativa ou placebo. O mesmo foi observado para infliximabe e adalimumabe.

Nenhuma diferença significativa foi observada em comparações indiretas, com todos agentes se apresentando como igualmente eficazes para a manutenção da remissão em pacientes que responderam à terapia de indução (SUCRA e manutenção da remissão clínica e cicatrização da mucosa – golimumabe: 0,65 e 0,60; vedolizumabe: 0,61 e 0,74; tofacitinibe: 0,66 e 0,63, respetivamente). Os resultados não foram estratificados de acordo com o tratamento prévio com anti TNF- $\alpha$ , pois os estudos contendo vedolizumabe e tofacitinibe incluíram pacientes *naïve* e previamente expostos.

Em relação a segurança da terapia de manutenção, os resultados da metanálise em rede mostraram que nenhum medicamento foi significativamente pior que o placebo em relação

aos EAs. Foi observada uma tendência de menor risco de EASs em pacientes tratados com vedolizumabe (OR: 0,47; IC 95%: 0,21 a 1,06; SUCRA: 0,91), quando comparado com placebo, podendo estar relacionado ao controle efetivo da doença (

Tabela 20). A taxa de infecções sérias foi baixa, não sendo possível a realização da metanálise em rede.

Adicionalmente, golimumabe (OR: 1,85; IC 95%: 1,20 a 2,86; SUCRA: 0,12) e tofacitinibe (OR: 1,75; IC 95%: 1,13 a 2,70; SUCRA: 0,19) foram associados ao aumento do risco de infecções na comparação versus placebo. Já para vedolizumabe, não foi relatado um aumento significativo do risco de infecções (OR: 1,03; IC 95%: 0,60 a 1,79; SUCRA: 0,75), enquanto foi reportado um risco numericamente maior com a administração de infliximabe (OR: 1,30; IC 95%: 0,92 a 1,83; SUCRA: 0,50) e adalimumabe (OR: 1,23; IC 95%: 0,91 a 1,65; SUCRA: 0,56) (

Tabela 20).

**Tabela 20. Segurança comparativa de agentes farmacológicos durante a terapia de manutenção em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave, por meio de uma metanálise em rede\*. Singh 2017. (68)**

Risco de eventos adversos sérios						
Risco de infecções	Tofacitinibe 5 mg	1,60 (0,50 a 5,15)	0,47 (0,16 a 1,42)	0,69 (0,27 a 1,77)	1,03 (0,40 a 2,65)	0,76 (0,32 a 1,77)
	1,69 (0,84 a 3,41)	<b>Vedolizumabe</b>	<b>0,29 (0,10 a 0,86)</b>	0,43 (0,17 a 1,06)	0,64 (0,26 a 1,59)	0,47 (0,21 a 1,06)
	0,94 (0,51 a 1,74)	0,56 (0,28 a 1,12)	<b>Golimumabe</b>	1,46 (0,64 a 3,32)	2,18 (0,96 a 4,95)	1,61 (0,80 a 3,26)
	1,42 (0,84 a 2,41)	0,84 (0,45 a 1,57)	1,51 (0,89 a 2,56)	<b>Adalimumabe</b>	1,49 (0,83 a 2,69)	1,10 (0,73 a 1,67)
	1,34 (0,77 a 2,34)	0,80 (0,42 a 1,52)	1,43 (0,82 a 2,48)	0,94 (0,60 a 1,49)	<b>Infliximabe</b>	0,74 (0,49 a 1,12)
	<b>1,75 (1,13 a 2,70)</b>	1,03 (0,60 a 1,79)	<b>1,85 (1,20 a 2,86)</b>	1,23 (0,91 a 1,65)	1,30 (0,92 a 1,83)	<b>Placebo</b>

\*: as comparações devem ser lidas da esquerda para a direita. Os *odds ratio* para as comparações estão nas células em comum entre a coluna e linha de tratamento. Os números em negrito e vermelho são estatisticamente significativos. Para eventos adversos sérios, *odds ratio* <1 favorece o tratamento localizado na linha. Para o risco de infecções, *odds ratio* <1 favorece o tratamento localizado na coluna. Os números em parênteses indicam intervalo de confiança 95%.

Os autores concluíram que os medicamentos infliximabe e vedolizumabe possuíram o melhor desempenho entre os tratamentos indicados para primeira linha, enquanto o tofacitinibe foi para a segunda linha, na avaliação da indução da remissão clínica e cicatrização da mucosa em pacientes com colite ulcerativa moderada a grave, baseada em comparações indiretas.

## **Moćko, 2016**

Moćko *et al.*, 2016 (79), elaboraram uma revisão sistemática com metanálise em rede com o objetivo de comparar o perfil de segurança de medicamentos biológicos em pacientes com retocolite ulcerativa ativa moderada a grave.

As bases de dados consultadas para a revisão da literatura foram Medline via PubMed, Embase e a *Cochrane Central Register Of Controlled Trials* (CENTRAL) e a busca foi realizada no dia 9 de fevereiro de 2016. Buscaram-se ECRs comparando medicamentos biológicos (infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe) com um outro agente biológico ou placebo em pacientes com retocolite ulcerativa confirmada por biópsia e com  $\geq 17$  anos de idade.

A retocolite ulcerativa foi definida como escore Mayo de 6 a 12 pontos, com um subescore endoscópico de pelo menos 2. Apenas medicamentos biológicos registrados pelo EMA ou aprovados pelo FDA indicados para o tratamento de retocolite ulcerativa foram selecionados.

Um total de sete ECRs foram incluídos, sendo um para infliximabe (80), três para adalimumabe (73,75,76), dois para golimumabe (71,74) e um para vedolizumabe (54).

A análise estatística de heterogeneidade demonstrou que, para a fase de indução, os estudos não apresentaram heterogeneidade entre si ( $I^2=0\%$ ) para todos os desfechos analisados. Para a fase de manutenção, novamente não foi observada heterogeneidade estatística para a maioria

dos desfechos, porém alguma heterogeneidade foi detectada ( $I^2=77\%$ ) para dois desfechos em relação ao uso de adalimumabe (qualquer EA e EAs que levaram à descontinuação).

Para a realização da metanálise em rede, foram considerados quatro estudos da fase de indução (adalimumabe: ULTRA 1, Suzuki *et al.*, 2016; golimumabe: PURSUIT-M; e vedolizumabe: GEMINI 1) e cinco estudos da fase de manutenção (infliximabe: ACT-1; adalimumabe: ULTRA 2, Suzuki *et al.*, 2014; golimumabe: PURSUIT-M; vedolizumabe: GEMINI 1).

A qualidade da metodologia dos ECRs incluídos foi avaliada com um alto risco de viés, particularmente na variável de dados incompletos dos desfechos (viés de atrito). Em 5 ECRs foi encontrado um risco de viés não claro para o domínio referente ao sigilo de alocação (viés de seleção). Nos outros domínios, a probabilidade de viés foi considerada baixa.

Na fase de indução (período de seguimento de 6 a 8 semanas), a avaliação dos dados de segurança não indicou diferença significativa nos perfis de adalimumabe, vedolizumabe, golimumabe e placebo (Tabela 21 e Tabela 22). Contudo, no que se refere aos casos de reação no sítio da injeção, a comparação par a par mostrou uma vantagem significativa para o placebo quando comparado ao adalimumabe.

**Tabela 21. Resultados da análise comparativa do perfil de segurança na fase de indução. Močko 2016. (79)**

Desfecho	ECR com dados	OR (ICr 95%)		
		ADA versus GLM	ADA versus VDZ	GLM versus VDZ
Qualquer EA	4	1,14 (0,60 a 2,30)	1,53 (0,75 a 3,29)	1,33 (0,61 a 2,92)
EASs	4	1,14 (0,18 a 6,38)	1,53 (0,24 a 11,01)	1,37 (0,17 a 12,69)
Reação no local da injeção	3	0,88 (0,14 a 6,26)	Sem dados	Sem dados
Infecções	4	1,06 (0,59 a 1,93)	1,13 (0,56 a 2,20)	1,07 (0,49 a 2,20)

ADA: adalimumabe; GLM: golimumabe; VDZ: vedolizumabe; OR: *odds* ratio; ICr: interval de credibilidade; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; ECR: ensaio clínico randomizado.

**Tabela 22. Resultados da análise comparativa de intervenções ativas e placebo da metanálise em rede na fase de indução. Moćko 2016. (79)**

Desfecho	OR (ICr 95%)		
	ADA <i>versus</i> PBO	GLM <i>versus</i> PBO	VDZ <i>versus</i> PBO
<b>Qualquer EA</b>	1,20 (0,78 a 1,90)	1,04 (0,63 a 1,73)	0,78 (0,43 a 1,39)
<b>EASs</b>	0,48 (0,16 a 1,37)	0,43 (0,11 a 1,79)	0,31 (0,06 a 1,47)
<b>Reação no local da injeção</b>	2,40 (0,83 a 7,89)	2,73 (0,59 a 13,10)	Sem dados
<b>Infecções</b>	0,98 (0,68 a 1,48)	0,93 (0,59 a 1,45)	0,88 (0,50 a 1,54)

ADA: adalimumabe; GLM: golimumabe; VDZ: vedolizumabe; OR: *odds* ratio; ICr: interval de credibilidade; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; PBO: placebo.

O medicamento vedolizumabe foi apontado pela análise do gráfico de probabilidades como a opção terapêutica mais segura para o risco de EAs, EASs e infecções (probabilidade de estar no topo do *ranking* de 71%, 54% e 46%, respectivamente). Apenas para reação no sítio de injeção, o placebo foi considerado a opção mais segura (87%). Adalimumabe (51%) e golimumabe (55%) apresentaram as maiores probabilidades de estarem na segunda e terceira posição, respectivamente.

Para a fase de manutenção (período de seguimento de 52 a 54 semanas), os resultados da metanálise em rede na comparação *versus* placebo não apresentaram diferenças significativas para a maioria dos desfechos avaliados, exceto para reações no sítio de injeção, na qual novamente foi observada uma vantagem significativa do placebo sobre adalimumabe. Na avaliação entre os agentes, não foram observadas diferenças significativas para nenhum dos desfechos avaliados (Tabela 23).

**Tabela 23. Resultados da análise comparativa do perfil de segurança na fase de manutenção.**  
**Moço 2016. (79)**

Desfecho	ECR com dados	OR (ICr 95%)					
		ADA versus GLM	ADA versus IFX	ADA versus VDZ	GLM versus IFX	GLM versus VDZ	IFX versus VDZ
Qualquer EA	5	0,94 (0,29 a 2,95)	1,07 (0,28 a 3,91)	1,30 (0,43 a 4,14)	1,16 (0,27 a 4,75)	1,39 (0,39 a 5,24)	1,22 (0,30 a 5,36)
EASs	5	0,73 (0,27 a 1,93)	1,40 (0,56 a 3,47)	1,20 (0,55 a 2,70)	1,90 (0,65 a 5,79)	1,66 (0,61 a 4,67)	0,87 (0,33 a 2,29)
EAs que levaram a descontinuação do estudo	4	0,91 (0,21 a 4,07)	1,17 (0,26 a 5,90)	Sem dados	1,31 (0,22 a 8,13)	Sem dados	Sem dados
Reação no local da injeção	4	2,44 (0,45 a 12,95)	3,60 (0,57 a 24,17)	Sem dados	1,47 (0,17 a 12,41)	Sem dados	Sem dados
Infecções	5	0,76 (0,33 a 1,69)	1,00 (0,41 a 2,37)	1,06 (0,47 a 2,28)	1,31 (0,49 a 3,48)	1,40 (0,58 a 3,44)	1,07 (0,41 a 2,70)
Infecções sérias	5	0,71 (0,09 a 4,78)	2,37 (0,34 a 18,97)	1,92 (0,38 a 10,04)	3,39 (0,36 a 36,69)	2,72 (0,39 a 22,45)	0,81 (0,10 a 5,84)
Dor abdominal	3	Sem dados	Sem dados	Sem dados	4,83 (0,57 a 44,92)	1,96 (0,23 a 17,22)	0,40 (0,05 a 2,95)
Anemia	2	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	0,21 (0,01 a 3,25)
Artralgia	3	Sem dados	Sem dados	Sem dados	0,65 (0,22 a 1,92)	0,78 (0,29 a 2,29)	1,21 (0,47 a 2,96)
Tosse	2	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	1,19 (0,32 a 4,48)	Sem dados
Fadiga	2	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	0,85 (0,24 a 2,92)



Desfecho	ECR com dados	OR (ICr 95%)					
		ADA versus GLM	ADA versus IFX	ADA versus VDZ	GLM versus IFX	GLM versus VDZ	IFX versus VDZ
Cefaleia	3	Sem dados	Sem dados	Sem dados	1,12 (0,42 a 3,17)	0,65 (0,26 a 1,64)	0,58 (0,25 a 1,39)
Infecções que necessitaram de tratamento antimicrobiano	2	Sem dados	Sem dados	Sem dados	1,10 (0,27 a 4,51)	Sem dados	Sem dados
Nasofaringite	2	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	1,21 (0,36 a 3,88)	Sem dados
Náusea	2	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	1,09 (0,40 a 2,87)
Faringite	2	Sem dados	Sem dados	Sem dados	1,43 (0,30 a 7,34)	Sem dados	Sem dados
Rash	2	Sem dados	Sem dados	Sem dados	3,58 (0,45 a 33,85)	Sem dados	Sem dados
Sinusite	2	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	Sem dados	2,55 (0,39 a 17,35)
Infecção do trato respiratório superior	1	Sem dados	Sem dados	Sem dados	3,41 (0,68 a 21,44)	2,00 (0,39 a 12,36)	0,60 (0,13 a 2,52)

ADA: adalimumabe; GLM: golimumabe; VDZ: vedolizumabe; OR: *odds ratio*; ICr: intervalo de credibilidade; EA: evento adverso; EAS: evento adverso sério; ECR: ensaio clínico randomizado; IFX: infliximabe.

Os resultados da metanálise em rede sugerem que o medicamento infliximabe possui uma probabilidade maior em apresentar melhores resultados comparado com outros medicamentos biológicos e placebo para o tratamento de pacientes com DII.

O infliximabe foi, provavelmente, a opção de tratamento mais segura em termos de quaisquer EAs graves (probabilidade de ser o número 1 no *ranking*: 53%), EAs que levaram à

descontinuação da terapia (42%), infecções graves (52%) e reações no local de injeção (50%). O vedolizumabe apresentou as maiores probabilidades de ser a opção mais segura para qualquer EA (34%), náusea (48%) e sinusite (58%). Por fim, o gráfico de probabilidade indicou que o infliximabe ficou em segundo em relação ao desfecho de infecções (probabilidade em ser 1º lugar: 50%; 2º lugar: 23%).

Os autores concluíram que a avaliação do perfil de segurança não demonstrou nenhuma diferença significativa entre os medicamentos biológicos avaliados (vedolizumabe, adalimumabe, infliximabe e golimumabe).

### **Faleck, 2018**

Faleck *et al.*, 2018 (81), elaboraram um estudo multicêntrico com o objetivo de comparar a efetividade de vedolizumabe e agentes anti TNF- $\alpha$  para o tratamento da colite ulcerativa. Foi desenvolvido um escore de propensão de pareamento (1:1), considerando variáveis como idade, sexo, hospitalização prévia relacionada à colite ulcerativa dentro do ano anterior, extensão da doença, gravidade da doença, refratariedade ou dependência de esteroides e falha ao tratamento prévio com antagonista de TNF- $\alpha$ .

O modelo de escore de propensão previu com precisão o *status* de tratamento (área sob a curva [AUC]: 0,73). De um total de 646 pacientes, 334 foram incluídos após o pareamento (n= 167 para vedolizumabe; 49% masculino; mediana de idade de 36 anos). Após o ajuste para o uso concomitante de esteroides, uso concomitante de imunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina e metotrexato) e número de antagonistas de TNF- $\alpha$  utilizados anteriormente, os pacientes tratados com vedolizumabe obtiveram taxas cumulativas de remissão clínica em 12 meses (54% *versus* 37%; HR: 1,54; 95% IC: 1,08 a 2,18) e de cicatrização endoscópica (50% *versus* 42%; HR: 1,73; IC 95%: 1,10 a 2,73) significativamente maiores. As taxas cumulativas em 12 meses para o desfecho de remissão livre de esteroides foram numericamente maiores para os pacientes tratados com vedolizumabe, porém não significativas (49% *versus* 38%; HR: 1,43. IC 95%: 0,79 a 2,60). Os resultados encontrados foram considerados consistentes quando estratificados pela extensão da doença e exposição prévia a agentes anti-TNF.

Os autores concluíram que pacientes com colite ulcerativa tratados com vedolizumabe apresentaram taxas cumulativas de remissão clínica e cicatrização endoscópica em 12 meses significativamente maiores que pacientes tratados com agentes anti TNF- $\alpha$ .

### **Schreiber, 2019**

Estudo fase IIIb, duplo-cego, *double-dummy*, multicêntrico e com comparador ativo que incluiu pacientes com colite ulcerativa ativa moderada a grave (escore Mayo 6 a 12 e subescore endoscópico  $\geq 2$ ), que falharam a terapias convencionais, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de vedolizumabe e adalimumabe ao longo de 52 semanas. (82)

Os pacientes foram randomizados (1:1) para vedolizumabe intravenoso (300 mg)/placebo subcutâneo ou placebo intravenoso/adalimumabe subcutâneo (160/80/40 mg). Não foi permitido o escalonamento de dose. O desfecho primário foi a remissão clínica (escore Mayo  $\leq 2$  sem subescore  $>1$  na semana 52).

Um total de 769 pacientes foram randomizados para vedolizumabe (n=383) ou adalimumabe (n=386) e receberam pelo menos uma dose do medicamento em estudo. Na semana 52, vedolizumabe apresentou taxas significativamente melhores de remissão clínica e cicatrização de mucosa. As taxas globais de remissão clínica na semana 52 foram de 31,3% para vedolizumabe e 22,5% para adalimumabe ( $p=0,0061$ ). A cicatrização de mucosa (subescore endoscópico Mayo  $\leq 1$ ) na semana 52 foi alcançada em 39,7% dos pacientes tratados com vedolizumabe e em 27,7% dos tratados com adalimumabe ( $p=0,0005$ ). Taxas de remissão livre de corticoesteróide na semana 52 apresentaram diferença numérica, porém não estatisticamente significativa, a favor de adalimumabe. Em geral, 62,7% e 69,2% dos pacientes tratados com vedolizumabe e adalimumabe, respectivamente, apresentaram EAs. EASs ocorreram em 11% e 13,7%, respectivamente, enquanto as taxas de infecções ajustadas pela exposição foram de 33,5% e 43,5%, respectivamente.

O estudo concluiu que vedolizumabe foi superior ao adalimumabe no alcance da remissão clínica e de cicatrização endoscópica da mucosa na semana 52. De modo geral, vedolizumabe e adalimumabe foram seguros e bem tolerados.

#### **Khalid, 2016**

Khalid *et al.*, 2016 (83), realizaram uma análise de mundo real com o objetivo de avaliar a proporção de pacientes com RCU e DC que apresentaram manutenção do escalonamento de dose de vedolizumabe *versus* infliximabe na prática clínica nos EUA.

Os autores do estudo utilizaram dados de janeiro de 2014 a março de 2015, onde pacientes com  $\geq 12$  meses de histórico médico com retocolite ulcerativa ou DC e que receberam  $\geq 5$  infusões foram incluídos. Como o regime de manutenção padrão é de 56 dias, o escalonamento de dose foi definido como quando um paciente recebeu  $\geq$  duas infusões de manutenção com a dose mais alta, ou dentro de um intervalo de sete a 52 dias. Um intervalo de sete a 45 dias também foi testado em uma análise de sensibilidade. O escalonamento de dose foi avaliado em 180 e 210 dias após o início do tratamento e os resultados foram estratificados de acordo com o uso prévio de biológico.

De acordo com os resultados, durante os 180 dias de análise, o escalonamento de dose foi significativamente menor no grupo vedolizumabe em comparação com o infliximabe (4,0% *versus* 21,5%, respectivamente, valor de  $p < 0,05$ ; análise de sensibilidade 3,0% *versus* 18,4%, respectivamente,  $p < 0,05$ ). Entre os pacientes tratados com vedolizumabe ( $n=71$ ) e infliximabe ( $n=27$ ) com tratamento biológico prévio, o escalonamento de dose foi observado em 5,6% nos pacientes do grupo vedolizumabe e em 25,9% dos pacientes tratados com infliximabe ( $p < 0,05$ ). Entre os pacientes sem tratamento prévio com biológicos, os resultados foram de 0% do grupo vedolizumabe e 20,9% no grupo tratado com infliximabe ( $p < 0,05$ ).

Na análise realizada no dia 210, o escalonamento de dose foi observado em 5,2% dos pacientes no grupo vedolizumabe ( $n=96$ ) *versus* 25,8% no grupo infliximabe ( $n=213$ ) ( $p < 0,05$ ; análise de sensibilidade: 3,1% *versus* 21,6%, respectivamente [ $p < 0,05$ ]). Para pacientes com tratamento biológico prévio, o escalonamento de doses ocorreu em 5,9% dos pacientes tratados com vedolizumabe ( $n=68$ ) e em 29,2% dos tratados com infliximabe ( $n=24$ ). Entre os

pacientes sem tratamento prévio com biológicos, o escalonamento ocorreu em 3,6% dos pacientes no grupo vedolizumabe e 25,4% no grupo infliximabe ( $p<0,05$ ).

Os autores concluíram que pacientes tratados com vedolizumabe apresentaram probabilidade menor de escalonamento de doses, em relação aos pacientes tratados com infliximabe.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de vedolizumabe (Entyvio®) em pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa, que apresentaram resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um anti-TNF- $\alpha$  foi avaliado por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos 19 estudos nesta revisão para avaliação clínica, sendo três estudos clínicos randomizados e controlados de fase III (54-56), um estudo clínico randomizado e controlado de fase IIb (82), onze estudos observacionais (59-67; 81,83), dois estudos de extensão (57,58), e duas revisões sistemáticas/metanálise (68,79).

No principal estudo pivotal, Gemini I, na comparação *versus* placebo, o uso de vedolizumabe demonstrou-se favorável nos desfechos de remissão clínica, resposta clínica e remissão clínica livre de corticosteroides. (54) Na fase de indução, 47,1% dos pacientes que foram tratados com vedolizumabe obtiveram uma resposta clínica, quando comparados a placebo (25,5%). A remissão clínica dos pacientes foi alcançada em 16,9% dos pacientes tratados com vedolizumabe e em 5,4% daqueles que receberam placebo ( $p=0,001$ ). Adicionalmente, a cicatrização da mucosa foi observada em 40,9% dos pacientes tratados com vedolizumabe *versus* 24,8% no grupo placebo ( $p=0,001$ ).

No mesmo estudo, na fase de manutenção, na semana 52, remissão clínica livre de corticosteroides foi observada em 31,4% dos pacientes que receberam vedolizumabe, em comparação com 13,9% dos pacientes que receberam placebo. Adicionalmente, os pacientes que foram randomizados para continuarem recebendo a terapia com vedolizumabe foram mais propensos à remissão clínica, quando comparados com aqueles que trocaram o tratamento com vedolizumabe para placebo (41,8% para vedolizumabe Q8W e 44,8% para vedolizumabe Q4W *versus* 15,9% para placebo). As taxas de resposta clínica durável, remissão clínica durável e cicatrização da mucosa também foram maiores em pacientes que receberam a terapia com vedolizumabe em comparação aos pacientes que receberam placebo, com diferenças significativas. (54) Vedolizumabe também foi associado à melhora significativa em medidas de QVRS (incluindo IBDQ, SF-36 e EQ-5D) quando comparado ao grupo placebo na fase de manutenção. (55)

A avaliação da eficácia e segurança de vedolizumabe de acordo com subgrupos classificados segundo tratamento prévio com agentes anti-TNF- $\alpha$  foi realizada por meio de uma análise *post hoc* do estudo GEMINI 1. (56) Observou-se que pacientes TNF- $\alpha$ -*naïve* alcançaram taxas mais

elevadas de resposta clínica ao tratamento com vedolizumabe do que a população com falha a terapia com anti-TNF- $\alpha$ , em relação às populações envolvidas na comparação *versus* o grupo placebo. (56)

Considerando os resultados em longo prazo, de acordo com o estudo GEMINI LTS (57), vedolizumabe mostrou-se eficaz após 28 semanas de tratamento adicionais às 52 semanas iniciais, resultando em 67% dos pacientes considerados vedolizumabe-naïve com um *pMayo score*  $\leq 2$ . Para a população do estudo GEMINI 1, na semana 100, a proporção de pacientes em andamento com *pMayo*  $\leq 2$  foi de 90%. Adicionalmente, considerando os dados de pacientes que receberam tratamento com vedolizumabe continuamente desde o estudo GEMINI 1 até o GEMINI LTS, observou-se que 91% dos pacientes com dados disponíveis após 104 semanas de exposição cumulativa e 97% após 152 semanas relataram resposta clínica. Da mesma forma, 88% e 96% estavam em remissão clínica, respectivamente. As melhoras na QVRS foram observadas em pacientes que receberam um total de 152 semanas de tratamento cumulativo com vedolizumabe na população total. (57)

Uma análise retrospectiva com a população de GEMINI LTS, demonstrou que houve cicatrização endoscópica da mucosa em 50% pacientes com retocolite ulcerativa ativa, confirmando a capacidade de resposta contínua de vedolizumabe. (58)

Com relação à segurança, o estudo GEMINI LTS demonstrou que a incidência de qualquer EA ou EAS foi de 88% e 20%, respectivamente, sendo os mais comumente reportados pelos pacientes exacerbação da retocolite ulcerativa e nasofaringite. Aproximadamente 10% dos pacientes apresentaram um EA que culminou na descontinuação do estudo, tendo distúrbios gastrointestinais como a causa mais frequentemente reportada. (57)

Em cenário de mundo real, os resultados observados em até 54 semanas indicaram que vedolizumabe foi efetivo e seguro, com respostas semelhantes aos resultados obtidos em ensaios clínicos previamente realizados, incluindo também avaliações específicas para pacientes que tiveram resposta inadequada aos agentes anti-TNF- $\alpha$ . (60–67)

No estudo de Faleck, 2018, os autores concluíram que pacientes com colite ulcerativa tratados com vedolizumabe apresentaram taxas cumulativas de remissão clínica e cicatrização endoscópica em 12 meses significativamente maiores que pacientes tratados com agentes anti-TNF- $\alpha$ .

No estudo de Schreiber, 2019, os autores concluíram que vedolizumabe foi superior ao adalimumabe no alcance da remissão clínica e de cicatrização endoscópica da mucosa na semana 52. De modo geral, vedolizumabe e adalimumabe foram seguros e bem tolerados.

Com base nos resultados apresentados, considerando os impactos clínicos negativos decorrentes do não tratamento da retocolite ulcerativa e sabendo que o tratamento atual, seja a terapia convencional, sejam os anti-TNF, são ineficazes ou não tolerados por parcela significativa da população de pacientes portadora da doença, sugere-se a incorporação de Entyvio® (vedolizumabe) como estratégia de tratamento da retocolite ulcerativa ativa, moderada a grave, em pacientes que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um anti-TNF- $\alpha$ , preenchendo uma lacuna terapêutica atualmente existente no contexto da Saúde Suplementar.



## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Azevedo MFC, De Sousa Carlos A, Milani LR, Oba J, Cintra Damião AOM. Doença inflamatória intestinal. *Rev Bras Med.* 2014;71(12).
2. Maranhão DD de A, Vieira A, Campos T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *JBM.* 2015;103:9–15.
3. Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Retocolite Ulcerativa: Sulfasalazina, Mesalazina, Hidrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Ciclosporina. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002. Brasília: Ministério da Saúde; 2002. 557-576 p.
4. Hibi T. Pathogenesis and Treatment of Ulcerative Colitis. *JMAJ.* 2003;46(466):257–62.
5. Maranhão DD de A, Vieira A, Campos T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *JBM.* 2015;103(1):9–15.
6. Barbieri D. Doenças Inflamatórias intestinais (Inflammatory bowel disease). *J Pediatr (Rio J).* 2000;76(Suppl. 2):S173–80.
7. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;60(5):571–607.
8. Kornbluth A, Sachar D. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(3):501–523.
9. 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.* 2017;390(10114):2769–78.
10. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes M da P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2018;18(1):87.
11. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an Integrated Clinical, Molecular and Serological Classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005;19(Suppl. A):5A–36A.
12. Ford A, Moayyedi P, Hanauer S. Ulcerative colitis. *BMJ.* 2013;346:f432–f432.
13. Yarur AJ, Strobel SG, Deshpande AR, Abreu MT. Predictors of aggressive inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(10):652–9.
14. Allen PB. Anti-adhesion molecules: is gut specificity the key for a good safety profile? *Curr Drug Deliv.* 2012;9(4):333–7.
15. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2011;365(18):1713–1725.
16. Allen P, Peyrin-Biroulet L. Moving towards disease modification in inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol.* 2013;29(4):397–404.
17. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis.* 2012;6(10):965–90.

18. Grinman AB. Manifestações extraintestinais das Doenças Inflamatórias Intestinais. *Rev do Hosp Univ Pedro Ernesto*. 2012;11(4):22–6.
19. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982–92.
20. Harbord M, Annesse V, Vavricka S, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg K, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2015;10(3):239–54.
21. da Silva B, Lyra A, Mendes C, Ribeiro C, Lisboa S, Tinoco M, et al. The Demographic and Clinical Characteristics of Ulcerative Colitis in a Northeast Brazilian Population. *Biomed Res Int*. 2015;2015.
22. Irvine EJ. Quality of life of patients with ulcerative colitis: Past, present, and future. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(4):554–65.
23. Cohen RD, Yu AP, Wu EQ, Xie J, Mulani PM, Chao J. Systematic review: The costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(7):693–707.
24. Rubin DT, Mody R, Davis KL, Wang CC. Real-world assessment of therapy changes, suboptimal treatment and associated costs in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1143–55.
25. de S. B. Fróes R, Carvalho ATP, Antonio AJ, de Barros Moreira AMH, Moreira JPL, Luiz RR, et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. *Eur J Heal Econ*. 2018;19(3):463–70.
26. Ministérios da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. Brasília; 2013.
27. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(7):769–84.
28. Darr U, Khan N. Treat to Target in Inflammatory Bowel Disease: An Updated Review of Literature. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(1):116–125.
29. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant R V, et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(9):1324–38.
30. Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vaňásek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10114):2779–89.
31. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG, Kavanaugh A, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, et al. Treat to Target: A Proposed New Paradigm for the Management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(6):1042–1050.e2.
32. Waljee A, Higgins P, Waljee J, Tujios S, Saxena A, Brown L, et al. Perceived and actual quality of life with ulcerative colitis: a comparison of medically and surgically treated patients. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(4):794–9.
33. Dassopoulos T, Cohen R, Scherl E, Schwartz R, Kosinski L, Regueiro M, et al.

Identification, Assessment and Initial Medical Treatment of Ulcerative Colitis: Clinical Care Pathway [Internet]. Available from: [www.gastro.org/ucdecisiontool](http://www.gastro.org/ucdecisiontool)

34. Meier J, Sturm A, Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2011;17(27):3204–12.
35. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson DR, Crownhart BS, Dozois RR. Results at up to 20 years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. *Br J Surg*. 2007;94(3):333–340.
36. Leowardi C, Hinz U, Tariverdian M, Kienle P, Herfarth C, Ulrich A. Long-term outcome 10 years or more after restorative proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395(1):49–56.
37. Kachroo S, Hart A, Ding Q, Hautamaki E, Beusterien K, Fan T, et al. Long-term outcomes of colectomy surgery among patients with ulcerative colitis. *Springerplus*. 2015;4(1):1–11.
38. Oliveira LB, Junior PBR, Guimarães NM, Didonet MT. Variáveis relacionadas ao tempo de internação e complicações no pós-operatório de pacientes submetidos à cirurgia do trato gastrointestinal. *Com Ciências Saúde*. 2011;21(4):319–30.
39. Feitosa F, Adérson D. Conventional Therapy in Adults With Moderate to Severe Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review. *Am J Gastroenterol*. 2017;113(Suppl. 21):20–1.
40. Façal S, Uehara MH. Efeitos sistêmicos e síndrome de retirada em tomadores crônicos de corticosteróides. *Rev Assoc Med Bras*. 2005;44(1):69–74.
41. McLean L, Shea-Donohue T, Cross R. Vedolizumab for the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Immunotherapy*. 2012;4(9):883–98.
42. Van Assche G, Allez M, Eliakim R, Danese S, Katsanos K, Teillaud J-L, et al. Report of the ECCO pathogenesis workshop on anti-TNF therapy failures in inflammatory bowel diseases: Definitions, frequency and pharmacological aspects. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2010;4(4):355–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2010.04.004>
43. Pariente B, De Chambrun GP, Krzysiek R, Desroches M, Louis G, De Cassan C, et al. Trough levels and antibodies to infliximab may not predict response to intensification of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(7):1199–206.
44. Pallagi-Kunstár É, Farkas K, Szepes Z, Nagy F, Szucs M, Kui R, et al. Utility of serum TNF- $\alpha$ , infliximab trough level, and antibody titers in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(17):5031–5.
45. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):760–7.
46. Garnock-Jones KP, et al. Vedolizumab: a review of its use in adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis or Crohn's disease. *BioDrugs*. 2015;29(1):57–67.
47. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Superintendência de Medicamentos e Produtos Biológicos. Lista nº 09/2014- SUMED:

Resultado das petições de priorização de análise técnica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 11 p.

48. Takeda Pharma Ltda. Entyvio (pó liofilizado) [Bula]. São Paulo; 2016.
49. U.S. Food and Drug Administration (FDA). ENTYVIO (vedolizumab) for injection, for intravenous use. Initial U.S. Approval: 2014. 2014.
50. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance TA342. NICE; 2015.
51. Click B, Regueiro M. A Practical Guide to the Safety and Monitoring of New IBD Therapies. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;[Epub ahead of print].
52. Ha C, Kornbluth A. Vedolizumab as a Treatment for Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;10(12):793–801.
53. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
54. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands B, Hanauer S, Colombel J, Sandborn W, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2013;369(8):699-710.
55. Feagan BG, Patel H, Colombel JF, Rubin DT, James A, Mody R, et al. Effects of vedolizumab on health-related quality of life in patients with ulcerative colitis: results from the randomised GEMINI 1 trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(2):264–75.
56. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, 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;15(2):229–239.e5.
57. Loftus E, Colombel J, Feagan B, Vermeire S, Sandborn W, Sands B, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2015;11(4):400–11.
58. Noman M, Ferrante M, Bisschops R, De Hertogh G, Van den Broeck K, Rans K, et al. Vedolizumab induces long-term mucosal healing in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(9):1085–9.
59. Narula N, Peerani F, Meserve J, Kochhar G, Chaudrey K, Hartke J, et al. Vedolizumab for Ulcerative Colitis: Treatment Outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2018;113(9):1345–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41395-018-0162-0>
60. Shelton E, et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: A multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(12):2879–85.
61. Amiot A, Serrero M, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. One-year effectiveness and safety of vedolizumab therapy for inflammatory bowel disease: a prospective multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(3):310–21.
62. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S, Atreya R, et al. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice - A

- nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;43(10):1090–102.
63. Vivio EE, Kanuri N, Gilbertsen JJ, Monroe K, Dey N, Chen CH, et al. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. *J Crohn's Colitis.* 2016;10(4):402–9.
  64. Stallmach A, Langbein C, Atreya R, Bruns T, Dignass A, Ende K, et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease – a prospective multicenter observational study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(11–12):1199–212.
  65. Macaluso FS, Orlando R, Fries W, Scolaro M, Magnano A, Pluchino D, et al. The real-world effectiveness of vedolizumab on intestinal and articular outcomes in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis [Internet].* 2018;50(7):675–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.02.013>
  66. Hoffmann P, Krisam J, Stremmel W, Gauss A. Real-World Outcomes of Vedolizumab Therapy in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease at a Tertiary Referral Center. *Dig Dis.* 2019;37(1):33–44.
  67. Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(11):1593–1601.e2.
  68. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(2):162–75.
  69. Xian-Janssen Pharmaceutical Ltd. A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Infliximab in Chinese Patients With Active Ulcerative Colitis [Internet]. *Clinical Trials.* 2015. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01551290>
  70. Jiang X, Cui H, Gao J, et al. Low-dose infliximab for induction and maintenance treatment in Chinese patients with moderate to severe active ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49:582588.
  71. Sandborn W, Feagan B, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:96–109.
  72. Sandborn WJ, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.*
  73. Suzuki Y, Motoya S, Hanai H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Japanese patients with moderately to severely active ulcerative colitis. *J Gastroenterol.* 2014;49:283–94.
  74. Sandborn W, Feagan B, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014;146:85–95.
  75. Sandborn W, van Assche G, Reinisch W, et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012;142:257–65.

76. Reinisch W, Sandborn W, Hommes D, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut*. 2011;60:780–7.
77. Sandborn W, Su C, Sands B, D'Haens G, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1723–36.
78. Hibi T, Imai Y, Senoo A, Ohta K, Ukyo Y. Efficacy and safety of golimumab 52-week maintenance therapy in Japanese patients with moderate to severely active ulcerative colitis: a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled study-(PURSUIT-J study). *J Gastroenterol*. 2017;52(10):1101–11.
79. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Pharmacotherapy*. 2016;36(8):870–9.
80. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanss J, et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462–76.
81. Faleck D, Shashi P, Meserve J, Rahal M, Kadire S. Comparative effectiveness of vedolizumab and TNF-antagonist therapy in ulcerative colitis : a multicentre consortium propensity score- matched analysis OP027 SUCNR1 receptor mediates intestinal fibrosis OP028 Single cell RNA sequencing of t-cells in Crohn. :26.
82. Emanuele P, Takeda F, Centre D, Development T. VARSITY. 2019;2–3.
83. Khalid JM, Raluy-Callado M, Li Q, Luo M, Lasch K. Patterns of dose escalation amongst patients with ulcerative colitis and crohn's disease treated with vedolizumab vs. Infliximab in the United States. *ACG 2016 Annu Sci Meet*. 2016;P1897.
84. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
85. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>
86. Arijis I, De Hertogh G, Lemmens B, Van Lommel L, De Bruyn M, Vanhove W, et al. Effect of vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut*. 2018;67(1):43–52.
87. Yajnik V, Khan N, Dubinsky M, Axler J, James A, Abhyankar B, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease Patients Stratified by Age. *Adv Ther*. 2017;34(2):542–59.
88. Chan W, Lynch N, Bampton P, Chang J, Chung A, Florin T, et al. Entyvio lengthen dose-interval study: Lengthening vedolizumab dose interval and the risk of clinical relapse in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018;30(7):735–40.
89. Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Vedolizumab in IBD- Lessons from real-world experience; A systematic review and pooled analysis. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(2):245–57.

90. Feagan BG, Bhayat F, Khalid M, Blake A, Travis SPL. Respiratory tract infections in patients with inflammatory bowel disease: Safety analyses from vedolizumab clinical trials. *J Crohn's Colitis*. 2018;12(8):905–19.
91. Schneider AM, Weghuber D, Hetzer B, Entenmann A, Müller T, Zimmermann G, et al. Vedolizumab use after failure of TNF- $\alpha$  antagonists in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):140.
92. Schulze H, Esters P, Hartmann F, Stein J, Christ C, Zorn M, et al. A prospective cohort study to assess the relevance of vedolizumab drug level monitoring in IBD patients. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(6):670–6.
93. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, Montoiro-Allué R, López-Del Val A. Cost-effectiveness analysis of infliximab, adalimumab, golimumab and vedolizumab for moderate to severe ulcerative colitis in Spain. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2018;18(3):321–9.
94. Ylisaukko-oja T, Aaltonen J, Nuutinen H, Blomster T, Jussila A, Pajala M, et al. 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*. 2018;53(2):158–67.
95. Afzali A, Ogden K, Friedman ML, Chao J, Wang A. Costs of providing infusion therapy for patients with inflammatory bowel disease in a hospital-based infusion center setting. Vol. 20, *Journal of Medical Economics*. 2017. 409–422 p.
96. Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B, Storm M, Ananthakrishnan A, Yajnik V, et al. 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*. 2017;62(6):1590–6.
97. Kokkinidis DG, Bosdelekidou EE, Iliopoulou SM, Tassos AG, Texakalidis PT, Economopoulos KP, et al. Emerging treatments for ulcerative colitis: a systematic review. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52(9):923–31.
98. Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S, et al. Efficacy and Safety of Vedolizumab for Induction of Remission in Inflammatory Bowel Disease—the Israeli Real-World Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(3):404–8.
99. Ledder O, Assa A, Levine A, Escher JC, de Ridder L, Ruemmele F, et al. Vedolizumab in paediatric inflammatory bowel disease: A retrospective multi-centre experience from the paediatric IBD porto group of ESPGHAN. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(10):1230–7.
100. Rosario M, French JL, Dirks NL, Sankoh S, Parikh A, Yang H, et al. Exposure-efficacy Relationships for Vedolizumab Induction Therapy in Patients with Ulcerative Colitis or Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(8):921–9.
101. Stevens BW, Borren NZ, Velonias G, Conway G, Cleland T, Andrews E, et al. Vedolizumab Therapy Is Associated with an Improvement in Sleep Quality and Mood in Inflammatory Bowel Diseases. *Dig Dis Sci*. 2017;62(1):197–206.
102. Williet N, Boschetti G, Fovet M, Di Bernado T, Claudez P, Del Tedesco E, et al. 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*. 2017;15(11):1750–7.

103. Wilson MR, Bergman A, Chevrou-Severac H, Selby R, Smyth M, Kerrigan MC. Cost-effectiveness of vedolizumab compared with infliximab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis in the United Kingdom. *Eur J Heal Econ*. 2018;19(2):229–40.
104. Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M, et al. 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*. 2017;52(6–7):722–9.
105. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D’Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gut*. 2017;66(5):839–51.
106. Tsai HH, Black C. A review of the cost-effectiveness of vedolizumab for treating moderate- to severely active ulcerative colitis. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2016;16(6):679–83.
107. Jin Y, Lin Y, Lin LJ, Zheng CQ. Meta-analysis of the effectiveness and safety of vedolizumab for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(20):6352–60.
108. LeBlanc K, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK. The impact of biological interventions for ulcerative colitis on health-related quality of life (Review). *Cochrane database Syst Rev*. 2015;9(9):CD008655.
109. Bickston S, Behm B, Tsoulis D, Cheng J, MacDonald J, Khanna R, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(8):CD007571.
110. Mosli MH, Macdonald JK, Bickston SJ, Behm BW, Tsoulis DJ, Cheng J, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in ulcerative colitis: A cochrane systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(5):1151–9.
111. Danese S, Fiorino G, Peyrin-biroulet L, Lucenteforte E, Virgili G. Biological Agents for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014;160(10):704–11.
112. Wang MC, Zhang LY, Han W, Shao Y, Chen M, Ni R, et al. PRISMA - Efficacy and safety of vedolizumab for inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(28):e326.
113. Parikh A, Fox I, Leach T, Xu J, Scholz C, Patella M, et al. Long-term clinical experience with vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(8):1691–9.
114. Parikh A, Leach T, Wyant T, Scholz C, Sankoh S, Mould DR, et al. Vedolizumab for the treatment of active ulcerative colitis: A randomized controlled phase 2 dose-ranging study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(8):1470–9.



## ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com">www.thecochranelibrary.com</a>	LIVRE
PubMed	<a href="http://www.pubmed.gov">www.pubmed.gov</a>	LIVRE
LILACS	<a href="http://www.bireme.br">www.bireme.br</a>	LIVRE
CRD	<a href="http://www.york.ac.uk/inst/crd">www.york.ac.uk/inst/crd</a>	LIVRE

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*.

## ANEXO 2. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (53)

### Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	GEMINI 1 (54)	GEMINI LTS (57)
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	( ) Sim (X) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de	<b>Fase de indução:</b> 297/845 (35,14%) 7/374 no grupo vedolizumabe	

Parâmetros	GEMINI 1 (54)	GEMINI LTS (57)
tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	(1,89%) 14/374 no grupo placebo (3,15%) 36/521 no grupo aberto vedolizumabe (6,90%) <b>Fase de manutenção:</b> 78/126 no grupo placebo (61,90%) 45/122 no grupo vedolizumabe Q8W (36,88%) 41/125 no grupo vedolizumabe Q4W (32,8%)	
9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	(X) Sim ( ) Não ( ) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica
10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	( ) Sim ( ) Não (x) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica	( ) Sim ( ) Não (x) Sem informações que permitam avaliação ( ) Não se aplica

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (84)

## Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

Parâmetros	Amiot 2016 (67)		Baumgart 2016 (62)		Hoffmann 2018 (66)		Macaluso 2018 (65)	
The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
	Can't say ( )		Can't say ( )		Can't say ( )		Can't say ( )	
The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( )	No ( )	Yes ( )	No ( )	Yes ( )	No ( )	Yes ( )	No ( )
	Can't say ( )	Does not apply (x)	Can't say ( )	Does not apply (x)	Can't say ( )	Does not apply (x)	Can't say ( )	Does not apply (x)
The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ( )	No ( )	Yes ( )	No ( )	Yes ( )	No ( )	Yes ( )	No ( )
		Does not apply (x)		Does not apply (x)		Does not apply (x)		Does not apply (x)
The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No (x)
	Can't say ( )	Does not apply ( )	Can't say ( )	Does not apply ( )	Can't say ( )	Does not apply ( )	Can't say ( )	Does not apply ( )
What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.		107/121		Não se aplica.		Não se aplica.		Não se aplica.
Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes ( )	No ( )	Yes ( )	No ( )	Yes ( )	No ( )	Yes ( )	No ( )
	Can't say ( )	Does not apply (x)	Can't say ( )	Does not apply (x)	Can't say ( )	Does not apply (x)	Can't say ( )	Does not apply (x)
The outcomes are clearly defined.	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
	Can't say ( )		Can't say ( )		Can't say ( )		Can't say ( )	
The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be	Yes ( )	No ( )	Yes ( )	No ( )	Yes ( )	No ( )	Yes ( )	No ( )
	Can't say ( )	Does not apply (x)	Can't say ( )	Does not apply (x)	Can't say ( )	Does not apply (x)	Can't say ( )	Does not apply (x)

Parâmetros	Amiot 2016 (67)		Baumgart 2016 (62)		Hoffmann 2018 (66)		Macaluso 2018 (65)	
applicable.								
Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
	Can't say ( )		Can't say ( )		Can't say ( )		Can't say ( )	
The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
	Can't say ( )		Can't say ( )		Can't say ( )		Can't say ( )	
Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes ( )	No ( )	Yes (x)	No ( )
	Can't say ( )	Does not apply ( )	Can't say ( )	Does not apply ( )	Can't say (x)	Does not apply ( )	Can't say ( )	Does not apply ( )
Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes (x)	No ( )	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No ( )	Yes (x)	No ( )
	Can't say ( )	Does not apply ( )	Can't say ( )	Does not apply ( )	Can't say ( )	Does not apply (X)	Can't say ( )	Does not apply ( )
The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No (x)	Yes (x)	No ( )
	Can't say ( )		Can't say ( )		Can't say ( )		Can't say ( )	
Have confidence intervals been provided?	Yes ( )	No (x)	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes ( )	No (x)
How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( )		High quality (++) ( )		High quality (++) ( )		High quality (++) ( )	
	Acceptable (+) (x)		Acceptable (+) (x)		Acceptable (+) (x)		Acceptable (+) (x)	
	Unacceptable – reject ( )		Unacceptable – reject ( )		Unacceptable – reject ( )		Unacceptable – reject ( )	
Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No (x)	Yes (x)	No ( )

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

Parâmetros	Amiot 2016 (67)		Baumgart 2016 (62)		Hoffmann 2018 (66)		Macaluso 2018 (65)	
Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	Conclui-se que o vedolizumabe foi considerado uma opção terapêutica eficaz, promovendo a remissão clínica livre de corticosteroides em até 1/3 dos casos de pacientes com retocolite ulcerativa		Conclui-se que vedolizumabe é efetivo no uso rotineiro, além de melhorar o perfil de segurança dos pacientes com retocolite ulcerativa.		Conclui-se que o vedolizumabe é efetivo no tratamento da retocolite ulcerativa ativa moderada a grave em condições de mundo real.		Conclui-se que o tratamento com vedolizumabe resultou em uma eficácia após 10 e 22 semanas de terapia.	

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (85)

# CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.

## Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

Parâmetros	Shelton 2015 (60)		Stallmach 2016 (64)		Vivio 2016 (63)	
The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)
The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não se aplica.		29/60.		Não se aplica.	
Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( ) Does not apply ( )	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( x)	Yes ( ) Can't say (x)	No ( ) Does not apply ( )
Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )

Parâmetros	Shelton 2015 (60)		Stallmach 2016 (64)		Vivio 2016 (63)	
	Can't say ( )		Can't say ( )		Can't say ( )	
Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes ( )	No ( )
	Can't say ( )	Does not apply ( )	Can't say ( )	Does not apply ( )	Can't say (x)	Does not apply ( )
Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes (x)	No ( )	Yes ( )	No (x)	Yes (x)	No ( )
	Can't say ( )	Does not apply ( )	Can't say ( )	Does not apply ( )	Can't say ( )	Does not apply ( )
The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No (x)
	Can't say ( )		Can't say ( )		Can't say ( )	
Have confidence intervals been provided?	Yes ( )	No (x)	Yes (x)	No ( )	Yes ( )	No (x)
How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( )		High quality (++) ( )		High quality (++) ( )	
	Acceptable (+) (x)		Acceptable (+) (x)		Acceptable (+) (x)	
	Unacceptable – reject ( )		Unacceptable – reject ( )		Unacceptable – reject ( )	
Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No (x)	Yes ( )	No (x)
Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )	Yes (x)	No ( )
Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	Conclui-se que vedolizumabe é seguro e bem tolerado em pacientes com DII refratária.		Conclui-se que vedolizumabe possui uma eficácia em longo prazo moderada em um cenário de mundo real.		Conclui-se que terapia com vedolizumabe foi eficaz e uma alta porcentagem de pacientes, além de ter se mostrado bem tolerado pelos pacientes.	

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (85)

#### CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Takeda.



## Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

Parâmetros	Narula 2018 (59)	
The study addresses an appropriate and clearly focused question.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied.	Yes ( )	No ( ) Does not apply (x)
The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x) Does not apply ( )
What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed.	Não se aplica.	
Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status.	Yes ( ) Can't say ( )	No ( ) Does not apply (x)
The outcomes are clearly defined.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable.	Yes ( ) Can't say (x)	No ( ) Does not apply ( )
Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
The method of assessment of exposure is reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( )
Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
Exposure level or prognostic factor is assessed more than once.	Yes (x) Can't say ( )	No ( ) Does not apply ( )
The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis.	Yes ( ) Can't say ( )	No (x)
Have confidence intervals been provided?	Yes ( )	No (x)

Parâmetros	Narula 2018 (59)	
How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding?	High quality (++) ( ) Acceptable (+) (x) Unacceptable – reject ( )	
Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome?	Yes ( )	No (x)
Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline?	Yes (x)	No ( )
Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above.	Em resumo, nessa análise de mundo real que avaliou a eficácia e segurança de vedolizumabe em pacientes com retocolite ulcerativa uma proporção substancial de pacientes alcançou resultados clínicos e endoscópicos importantes. Ainda, a efetividade do tratamento foi significativamente reduzida pela exposição prévia a anti-TNFα. Quanto ao perfil de segurança, vedolizumabe foi bem tolerado com infecções sérias e EASs sendo relatados em 4-6% dos pacientes, respectivamente.	
Fonte: SIGN – < http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html > (85)		

**ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE**

Grau de recomendação	Nível de Evidência	Estudos de Tratamento
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”
B	2A	Revisão sistemática de estudos de coorte
	2B	Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade)
	2C	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ); Estudo ecológico
	3A	Revisão sistemática de estudos de caso-controle
	3B	Estudo de caso-controle
C	4	Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)
D	5	Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)

## ANEXO 4. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Arijns <i>et al.</i>	2018	(86)	Desfechos não estão de acordo com a PICO – Desfechos avaliados são laboratoriais.
2. Yajnik <i>et al.</i>	2017	(87)	População não está de acordo com a PICO – Estudo que faz a avaliação por faixa etária.
3. Chan <i>et al.</i>	2018	(88)	População não está de acordo com a PICO – Inclui pacientes com DC e retocolite ulcerativa, mas não separa resultados de interesse entre as patologias.
4. Engel <i>et al.</i>	2018	(89)	População não está de acordo com a PICO – Inclui pacientes com DC e retocolite ulcerativa, mas não separa resultados de interesse entre as patologias.
5. Feagan <i>et al.</i>	2018	(90)	Comparador não está de acordo com a PICO – Comparação entre pacientes com DC e RCU tratados com vedolizumabe.
6. Schneider <i>et al.</i>	2018	(91)	População não está de acordo com a PICO.
7. Schulze <i>et al.</i>	2018	(92)	População não está de acordo com a PICO – Inclui pacientes com DC e retocolite ulcerativa, mas não separa resultados de interesse entre as patologias.
8. Trigo-Vicente <i>et al.</i>	2018	(93)	Comparador do estudo não está de acordo com a PICO – Comparação com biológicos.
9. Ylisaukko-Oja <i>et al.</i>	2018	(94)	Intervenção não está de acordo com a PICO – Dose da intervenção não especificada.
10. Afzali <i>et al.</i>	2017	(95)	População não está de acordo com a PICO – Inclui pacientes com DC e retocolite ulcerativa, mas não separa resultados de interesse entre as patologias.
11. Allegretti <i>et al.</i>	2017	(96)	População não está de acordo com a PICO – Inclui pacientes com DC e retocolite ulcerativa, mas não separa resultados de interesse entre as patologias.

12. Kokkinidis <i>et al.</i>	2017	(97)	População do estudo não está de acordo com a PICO – Não separa resultados das doenças inflamatórias intestinais consideradas.  Os estudos de interesses incluídos foram descritos separadamente.
13. Kopylov <i>et al.</i>	2017	(98)	População do estudo não está de acordo com a PICO – Não separa resultados das doenças inflamatórias intestinais consideradas.
14. Ledder <i>et al.</i>	2017	(99)	População não está de acordo com a PICO.
15. Rosario <i>et al.</i>	2017	(100)	Desfechos do estudo não estão de acordo com a PICO – Estudo que faz a avaliação de concentração de dose do medicamento no plasma <i>versus</i> remissão.
16. Singh <i>et al.</i>	2017	(68)	Comparador do estudo não está de acordo com a PICO – Revisão sistemática com comparação entre biológicos no tratamento de retocolite ulcerativa.
17. Stevens <i>et al.</i>	2017	(101)	População não está de acordo com a PICO – Inclui pacientes com DC e retocolite ulcerativa, mas não separa resultados de interesse entre as patologias.
18. Williet <i>et al.</i>	2017	(102)	População não está de acordo com a PICO – Inclui pacientes com DC e retocolite ulcerativa, mas não separa resultados de interesse entre as patologias.
19. Wilson <i>et al.</i>	2017	(103)	Comparador do estudo não está de acordo com a PICO – Comparação com biológicos.
20. Eriksson <i>et al.</i>	2017	(104)	Intervenção não está de acordo com a PICO – Dose da intervenção não especificada.
21. Colombel <i>et al.</i>	2016	(105)	População não está de acordo com a PICO – Inclui pacientes com DC e retocolite ulcerativa, mas não separa resultados de interesse entre as patologias.  Os estudos elegíveis para vedolizumabe na revisão foram incluídos separadamente neste relatório.
22. Mocko <i>et al.</i>	2016	(79)	Comparador do estudo não está de acordo com a PICO – Comparação com biológicos.
23. Tsai <i>et al.</i>	2016	(106)	Desenho do estudo não está de acordo com a PICO – Mídia não recomendada.
24. Jin <i>et al.</i>	2015	(107)	Intervenção não está de acordo com a PICO –

Estudo não está de acordo com a dose da bula.

<b>25. Leblanc <i>et al.</i></b>	2015	(108)	Comparador do estudo não está de acordo com a PICO – Comparação com biológicos. Resultado de QVRS para pacientes com retocolite ulcerativa, tratados com vedolizumabe, foram descritos separadamente.
<b>26. Lin <i>et al.</i></b>	2015	(107)	Intervenção não está de acordo com a PICO – Dose do estudo não está de acordo com a bula.
<b>27. Mosli <i>et al.</i></b>	2015	(109)	Intervenção não está de acordo com a PICO – Dose do estudo não está de acordo com a bula.
<b>28. Bickston <i>et al.</i></b>	2014	(110)	Intervenção não está de acordo com a PICO – Dose do estudo não está de acordo com a bula.
<b>29. Danese <i>et al.</i></b>	2014	(111)	Comparador do estudo não está de acordo com a PICO – Comparação com biológicos.
<b>30. Shahidi <i>et al.</i></b>	2014	(99)	População não está de acordo com a PICO – Inclui pacientes com DC e retocolite ulcerativa, mas não separa resultados de interesse entre as patologias. Estudos interesse foram descritos separadamente.
<b>31. Wang <i>et al.</i></b>	2014	(112)	Intervenção não está de acordo com a PICO – Estudos incluídos não estão com a dose de acordo com a bula.
<b>32. Parikh <i>et al.</i></b>	2013	(113)	Intervenção não está de acordo com a PICO – Dose do estudo não está de acordo com a dose da bula.
<b>33. Parikh <i>et al.</i></b>	2011	(114)	Desenho do estudo não está de acordo com a PICO – Estudo de fase II.