

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
Campus Universitario Petrônio Portela, s/nº - Bairro Ininga, Teresina/PI, CEP
64049-550
- <http://hupi.ebserh.gov.br>

CONVÊNIO - SEI Nº 2/2024

Processo nº 23524.024231/2023-08

Unidade Gestora: HU-UFPI

**CONVÊNIO QUE ENTRE SI CELEBRAM O HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO
PIAUÍ (HU-UFPI), FILIAL DA EMPRESA BRASILEIRA
DE SERVIÇOS HOSPITALARES (EBSEH), TAKEDA
DISTRIBUIDORA LTDA, PARA OS FINS A QUE SE
ESPECIFICA**

O **Hospital Universitário da Universidade Federal do Piauí - HU-UFPI, filial da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSEH**, empresa pública de personalidade jurídica de direito privado, vinculada ao Ministério da Educação, com endereço no Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, s/n, Ininga, Teresina/PI, CEP sob nº 64049-150, inscrito no CNPJ/MF sob o nº 15.126.437/0002-24, neste ato representado pelo seu Superintendente, Sr. Paulo Márcio Sousa Nunes, matrícula SIAPE nº 2796718, nomeado pela Portaria nº 209 de 18/12/2020, publicada no Boletim de Serviço nº 966, de 18 de dezembro de 2020, e pelo seu Gerente de Atenção à Saúde, Sr. Maurício Giraldi, matrícula SIAPE nº 2081544, nomeado pela Portaria-SEI nº 09 de 12 de janeiro de 2021, publicada no Boletim de Serviço nº 982, de 12 de janeiro de 2021, doravante denominado **HU-UFPI/EBSEH** e a **TAKEDA DISTRIBUIDORA LTDA**, com sede na Av. das Nações Unidas, nº 14.401, CJS 101/104, 111/114 e 121/124, Torre Corporativa A2, Setor A, Vila Gertrudes, São Paulo/SP, CEP sob nº 04794-000, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 11.635.171/0006-18, neste ato representada pelo Diretor Executivo de Acesso Estratégico, Relações com Governo e Alianças Estratégicas, Sr. Eduardo Pinter de Almeida, brasileiro, casado, portador da Carteira de Identidade (RG) 26.674.895 e inscrito no CPF sob o nº 256.411.778-30, e pela Gerente de Acesso Estratégico, Sra. Daniela de Almeida Moraes, brasileira, casada, portadora da Carteira de Identidade (RH) 43.942.359-4 e inscrita no CPF sob o nº 329.213.538-90, na forma de seus atos constitutivos, doravante denominada **TAKEDA**. Em conjunto serão denominados **Partícipes** e isoladamente denominados **Partícipe**.

CONSIDERANDO que a **TAKEDA** é fabricante de produtos farmacêuticos e de diagnóstico, com foco em pesquisa, desenvolvimento, fabricação, distribuição, promoção e venda de produtos farmacêuticos;

CONSIDERANDO que a **TAKEDA** tem como um de seus mais valiosos princípios e diretrizes, o fomento sustentável ao acesso de seus medicamentos;

CONSIDERANDO que a **TAKEDA** desenvolveu o Programa de Acesso ao Paciente - PAP, que visa aumentar o acesso a alguns de seus medicamentos inovadores e de cuidados especiais, incluindo

o Entyvio®, medicamento indicado para pacientes adultos ou com Colite Ulcerativa ou com Doença de Crohn, moderadas a graves, na fase ativa que apresentem uma resposta inadequada, como perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou ao tratamento antagonista, com intuito de que os pacientes elegíveis concluam o curso do tratamento, mesmo que não possuam condições de arcar integralmente com os custos do Medicamento ("Programa");

CONSIDERANDO que a **HU-UFPI/EBSERH** é instituição pública de referência na área da saúde, com foco no atendimento a pacientes da região do Estado do Piauí, bem como de outros Estados;

CONSIDERANDO que os Partícipes têm interesse no desenvolvimento das atividades estabelecidas neste instrumento, no que tange ao acesso ao medicamento Entyvio®, para consecução de finalidades de interesse público;

CONSIDERANDO que o gerenciamento do Programa será executado por empresa especializada contratada pela TAKEDA, qual seja a Axios International Consultant Limited ("Gerenciadora"), e seguirá as regras estabelecidas no Regulamento do Programa a ser disponibilizado aos pacientes;

RESOLVEM celebrar o presente **CONVÊNIO**, tendo em vista o que consta do Processo nº 23524.024231/2023-08 e em observância às disposições do art. 187 e seguintes do Regulamento de Licitações e Contratos da Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares - EBSEH ("RLCE"), nos termos da Lei 13.303 de 30 de junho de 2016 ("Lei das Estatais"), mediante as cláusulas e condições a seguir:

1. CLÁUSULA PRIMEIRA - DO OBJETO

1.1. O objeto do presente CONVÊNIO é possibilitar a utilização do Medicamento Entyvio® ("Medicamento") em pacientes que receberam prescrição, através do **HU-UFPI/EBSERH**, e que sejam inscritos e aprovados no Programa de Acesso ao Paciente - PAP desenvolvido pela **TAKEDA**.

1.2. Serão elegíveis ao Programa pacientes que cumulativamente atendam às condições:

1.2.1. Pacientes residentes no território brasileiro;

1.2.2. Pacientes que possuem prescrição válida para o Medicamento, emitida por médico competente;

1.2.3. Pacientes adultos com doença de Crohn moderada a severamente ativa;

1.2.4. Pacientes que não têm condições de arcar com os custos de seu tratamento com o Medicamento;

1.2.5. Pacientes que não possuem plano de saúde privado;

1.2.6. Pacientes que são encaminhados ao Programa pelo **HU-UFPI/EBSERH**.

1.3. O **HU-UFPI/EBSERH** será responsável por identificar os pacientes que são medicamente elegíveis. Em nenhum momento a **TAKEDA** ou qualquer terceiro a ela vinculado será responsável ou concederá qualquer aconselhamento médico a pacientes participantes do Programa.

1.4. O **HU-UFPI/EBSERH** será responsável pela infusão da medicação de acordo com a bula do Medicamento Entyvio® (Anexo 2). O agendamento da infusão será realizado pela Gerenciadora seguindo o cronograma do ambulatório de infusão do **HU-UFPI/EBSERH**. O medicamento será fornecido pela **TAKEDA** de acordo com a prescrição médica e solicitação enviada pela Gerenciadora.

1.5. Para o alcance do objeto pactuado, os partícipes buscarão seguir o plano de trabalho que, independente de transcrição, é parte integrante do presente Convênio, bem como toda documentação técnica que dele resulte, cujos dados neles contidos acatam os partícipes

2. **CLAUSULA SEGUNDA - PLANO DE TRABALHO E EXECUÇÃO DAS ATIVIDADES**

2.1. O objeto deste CONVÊNIO será executado de acordo com as cláusulas deste instrumento e, em especial, do Plano de Trabalho (Anexo I) a ser aprovado pelos Partícipes.

2.2. Identificados pacientes medicamente elegíveis, o **HU-UFPI/EBSERH** poderá apresentar o Programa ao paciente, fornecendo-lhe todo o material explicativo.

2.3. Caso o paciente opte por se inscrever no Programa, o **HU-UFPI/EBSERH** e o paciente devem preencher e assinar formulário de inscrição, cabendo ao **HU-UFPI/EBSERH** o envio desta documentação à Gerenciadora para avaliação da situação econômica financeira do paciente.

2.3.1. A avaliação econômica financeira do paciente será de inteira responsabilidade e totalmente conduzida pela Gerenciadora, não tendo a **TAKEDA**, o **HU-UFPI/EBSERH**, ou médico prescritor qualquer ingerência sob esse processo.

2.3.1.1. A avaliação econômica financeira é feita com uma ferramenta (PFET – Patient Financial Eligibility Tool) desenvolvida e validada pela Gerenciadora para determinar o quanto de suporte um paciente precisa para completar o curso do tratamento prescrito e avalia a capacidade real e individual de pagar pelo tratamento baseando-se em renda, padrão de vida e ativos.

2.4. Assim que houver a aprovação da inclusão do paciente no Programa, a Gerenciadora deverá informar imediatamente ao **HU-UFPI/EBSERH** e ao paciente.

2.5. Aprovado no Programa, paciente e médico deverão assinar Termo de Consentimento, que deverá ser enviado pelo **HU-UFPI/EBSERH** por e-mail à Gerenciadora.

2.6. A liberação e distribuição gratuita do Medicamento ao **HU-UFPI/EBSERH** será coordenada pela **TAKEDA**, juntamente com a Gerenciadora. O **HU-UFPI/EBSERH** será responsável por receber o Medicamento e destinar as doses exclusivamente a pacientes inscritos e aprovados no Programa.

2.7. Os pacientes inscritos e aprovados no Programa receberão acompanhamento constante da equipe da administração do Programa da Gerenciadora, de modo a garantir a adesão ao tratamento e às recomendações do médico

3. **CLÁUSULA TERCEIRA - OBRIGAÇÕES DOS PARTÍCIPES**

3.1. São obrigações comuns dos **Partícipes**:

3.1.1. Executar as ações objeto deste CONVÊNIO e monitorar seus resultados;

3.1.2. Designar, no prazo de 10 (dez) dias a contar da assinatura deste instrumento, representantes institucionais incumbidos de coordenar a execução deste CONVÊNIO;

3.1.3. Fornecer ao outro Partícipe informações necessárias e disponíveis para o cumprimento das obrigações acordadas neste instrumento;

3.1.4. Responsabilizar-se por todos os atos praticados no exercício de suas

atribuições ou deles decorrentes, agindo com autonomia e independência técnica-operacional e profissional;

3.1.5. Possuir capacidade técnica, operacional e econômica para cumprir com as obrigações assumidas neste CONVÊNIO, responsabilizando-se integralmente e respondendo perante o outro Partícipe e a terceiros por eventuais danos a que der causa em razão da execução deste instrumento;

3.1.6. Encontrar-se devidamente habilitados e registrados perante os órgãos competentes;

3.1.7. Garantir o andamento apropriado das atividades de maneira que sejam cumpridos todos os prazos estabelecidos neste instrumento;

3.1.8. Não oferecer nem concordar em incorrer ou assumir quaisquer obrigações ou compromissos em nome do outro Partícipe;

3.1.9. Garantir a qualidade e o controle de qualidade dos Medicamentos, em conformidade total e irrestrita ao disposto no presente CONVÊNIO e na legislação aplicável em vigor.

3.2. São obrigações exclusivas do **HU-UFPI/EBSERH**:

3.2.1. Fornecer cópia dos documentos a seguir listados, obrigando-se a comunicar a **TAKEDA** e reenviar os documentos sempre quando vencidos, modificados ou substituídos. Quais sejam:

3.2.1.1. Inscrição no Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ);

3.2.1.2. Ato constitutivo e suas alterações;

3.2.1.3. Licença/alvará de funcionamento fornecido pela municipalidade;

3.2.1.4. Inscrição no Cadastro de Contribuintes Municipal e/ou Estadual;

3.2.1.5. Outros documentos necessários à consecução do objeto deste CONVÊNIO.

3.2.2. Promover e manter válidas todas as inscrições, licenças, alvarás e todos os documentos necessário ao exercício de suas atividades; bem como manter atualizados seus dados cadastrais junto à **TAKEDA**, informando sobre todas e quaisquer alterações eventualmente ocorridas por escrito em documento assinado por seu representante legal responsável;

3.2.3. Garantir que os médicos tenham conhecimento do Programa, de forma a possibilitar o acesso ao Medicamento e o fomento do Programa, caso seja uma opção aplicável e considerada;

3.2.4. Iniciar o tratamento (infusões) com os pacientes, apenas após a confirmação pela Gerenciadora de que o paciente foi devidamente habilitado a participar do Programa;

3.2.5. Garantir que todos os Medicamentos recebidos serão ministrados e utilizados única e exclusivamente em pacientes devidamente habilitados e incluídos no Programa, de acordo com a identificação individual das doses, e observado o devido prazo de validade dos Medicamentos;

3.2.6. Manter a armazenagem e realizar a administração correta dos Medicamentos, de acordo com as orientações e regras aplicáveis, zelando pela qualidade e segurança de acordo com a bula do Medicamento Entyvio® (Anexo 2);

3.2.7. Indicar por escrito à Gerenciadora a relação de médicos envolvidos no Programa;

3.2.8. Manter devidamente arquivados em seus registros, os prontuários dos pacientes habilitados e inseridos no Programa; bem como, fornecer, sempre que solicitado, informações acerca do andamento do Programa, certificando-se de que não haverá qualquer menção aos dados dos pacientes em tratamento e/ou dos dados dos médicos prescritores, a não ser que seja de forma anonimizada e/ou agregada;

3.2.9. Garantir o acompanhamento médico regular dos pacientes incluídos no Programa, bem como dos exames necessários para manutenção e revisão periódica da prescrição do Medicamento;

3.2.10. Fornecer apenas as informações e dados necessários à Gerenciadora para ela realizar o cadastro do paciente e do respectivo médico no Programa, devendo manter em sigilo todas as informações e dados pessoais dos pacientes à **TAKEDA**;

3.2.11. Autorizar a **TAKEDA** a realizar auditoria, por intermédio de empresa independente, a fim de realizar o controle de que os Medicamentos recebidos estão sendo destinados ao tratamento de pacientes habilitados e inseridos no Programa, estão excluídos desta auditoria informações como dados pessoais dos pacientes, laudos médicos e documentos fiscais e contábeis do HU-UFPI/EBSERH;

3.2.12. Solicitar autorização prévia da **TAKEDA**, antes de utilizar seu nome e logomarca, sendo vedada qualquer alteração no padrão visual e/ou logotipo;

3.2.13. Zelar pelo nome e logomarca da **TAKEDA**, abster-se da prática de qualquer ato que possa prejudicá-la, bem como corrigir quaisquer falhas apontadas pela **TAKEDA**, no prazo de 5 (cinco) dias úteis a partir do recebimento de comunicação escrita;

3.2.14. Deixar de utilizar nome e logomarca da **TAKEDA**, em quaisquer materiais publicitários, em até 5 (cinco) dias a contar da rescisão ou encerramento deste CONVÊNIO

3.3. São obrigações exclusivas da **TAKEDA**:

3.3.1. Fornecer de maneira gratuita o Medicamento ao HU-UFPI/EBSERH, para utilização em pacientes inscritos no Programa, até limite estipulado pela **TAKEDA** e informado anualmente para o HU-UFPI/EBSERH;

3.3.2. Garantir que as quantidades de Medicamento fornecidas ao HU-UFPI/EBSERH terão vida útil suficiente para uso, de modo a cumprir o objeto deste CONVÊNIO;

3.3.3. Responsabilizar-se civilmente por todos e quaisquer danos materiais e/ou morais causados pela **TAKEDA** ao HU-UFPI/EBSERH ou a terceiros, desde que devidamente comprovados mediante sentença judicial transitada em julgado;

3.3.4. Solicitar autorização prévia do HU-UFPI/EBSERH, antes de utilizar seu nome e logomarca, sendo vedada qualquer alteração no padrão visual e/ou logotipo;

3.3.5. Zelar pelo nome e logomarca do HU-UFPI/EBSERH, abster-se da prática de qualquer ato que possa prejudicá-la, bem como corrigir quaisquer falhas apontadas pelo HU-UFPI/EBSERH, no prazo de 5 (cinco) dias úteis a partir do recebimento de comunicação

escrita;

3.3.6. Deixar de utilizar nome e logomarca do HU-UFPI/EBSERH, em quaisquer materiais publicitários, em até 5 (cinco) dias a contar da rescisão ou encerramento deste CONVÊNIO;

3.3.7. Manter em seu nome e às suas expensas, as Aprovações Regulamentares, o dossiê de registro e quaisquer informações relacionadas com o Medicamento.

4. CLÁUSULA QUARTA - RECURSOS FINANCEIROS E MATERIAIS

4.1. A colaboração objeto deste CONVÊNIO não implica (i) qualquer transferência ou compromisso de transferência de valores ou recursos entre os Partícipes, (ii) transferência de tecnologia, ou mesmo, (iii) direito de uso de nomes, marcas, logotipos ou sinais distintivos sem prévia autorização.

4.2. Cada um dos Partícipes será o único e integral responsável por todos os custos e despesas por ele incorridos em razão deste CONVÊNIO, incluindo eventuais encargos fiscais, comerciais, trabalhistas e previdenciários, ou outros de qualquer natureza.

5. CLÁUSULA QUINTA - PRAZO E VIGÊNCIA

5.1. O presente convênio terá vigência de 15/02/2024 até 15/02/2026, podendo ser prorrogado mediante celebração de aditivo a ser firmado entre os Partícipes.

5.2. Ficam convalidados todos os atos praticados desde 02/01/2023 até a data da assinatura do presente CONVÊNIO, desde estejam de acordo com os termos, obrigações, definições e condições aqui previstos.

6. CLÁUSULA SEXTA - ENCERRAMENTO E RESCISÃO

6.1. O presente CONVÊNIO será extinto por:

6.1.1. Advento do termo final, sem que os partícipes tenham até então firmado aditivo para renová-lo;

6.1.2. Denúncia de qualquer dos Partícipes que não tiver mais interesse na manutenção da parceria, sem qualquer ônus, multa ou perdas e danos, desde que manifeste a sua intenção por escrito, com antecedência mínima de 30 (trinta) dias;

6.1.3. Consenso dos Partícipes antes do advento do termo final de vigência, devendo ser devidamente formalizado;

6.1.4. Rescisão.

6.2. O presente CONVÊNIO poderá ser rescindido independente de notificação:

6.2.1. Caso o Medicamento passe a ser disponibilizado gratuitamente por qualquer órgão ou entidade da Administração Pública, sendo os pacientes encaminhados para o recebimento do Medicamento por meio do programa do governo;

6.2.2. Se decretada falência, concedida ou pleiteada qualquer forma de recuperação judicial, extrajudicial ou mesmo outra modalidade inominada de moratória ou dissolução de qualquer uma das sociedades do grupo **TAKEDA**;

6.2.3. Em caso de omissão do HU-UFPI/EBSERH em manter válidas todas as

inscrições, licenças, alvarás e quaisquer documentos necessários ao exercício de suas atividades, bem como não fornecer e não manter cópia de seus documentos vigentes com a **TAKEDA**;

6.2.4. Quando houver o descumprimento de qualquer disposição deste CONVÊNIO e não for sanada e/o corrigida em até 5 (cinco) dias contados do recebimento da notificação de um dos Partícipes ao outro;

6.2.5. Se caracterizada a inidoneidade do objeto e serviços prestados;

6.2.6. Se constatada irregularidade funcional e/ou fiscal de qualquer dos Partícipes.

6.3. É assegurado à **TAKEDA** o direito de rescindir este CONVÊNIO, bem como terminar o Programa a qualquer tempo, mediante notificação ao HU-UFPI/EBSERH, sem ônus a quaisquer dos Partícipes, desde que não haja prejuízo aos pacientes habilitados e inseridos no Programa, que já iniciaram o tratamento com o medicamento, devendo ser garantida a continuidade do tratamento de todos os pacientes inseridos no programa antes da rescisão;

6.4. Caso qualquer dos Partícipes, por circunstâncias de caso fortuito e/ou força maior, for temporariamente impedido de cumprir, total ou parcialmente, suas obrigações, deverá comunicar o fato e seus efeitos imediatamente por escrito ao outro Partícipe. Perdurando a força maior e/ou caso fortuito impeditivos por prazo superior a 30 (trinta) dias corridos, qualquer dos Partícipes poderá optar pela rescisão deste CONVÊNIO, mediante comunicação ao outro Partícipe, sem necessidade de aviso prévio e não sendo cabível qualquer indenização, compensação ou penalidade.

6.5. Imediatamente, após a rescisão ou término da vigência deste CONVÊNIO por qualquer motivo, o HU-UFPI/EBSERH se obriga a devolver todo o material, que estiver em sua posse, que tenha sido fornecido pela **TAKEDA** para execução do objeto desta parceria.

7. CLÁUSULA SÉTIMA - NÃO EXCLUSIVIDADE

7.1. Nenhuma das disposições do presente CONVÊNIO deve ser interpretada como impedimento para que o **HU-UFPI/EBSERH** coopere ou celebre instrumentos com terceiros, bem como participe de qualquer outro programa de saúde desenvolvido por qualquer outra pessoa ou entidade;

7.2. Nenhuma das disposições do presente CONVÊNIO deve ser interpretada como impedimento para que a **TAKEDA** coopere ou celebre instrumentos com terceiros, bem como desenvolva o programa com qualquer outra pessoa ou entidade.

8. CLÁUSULA OITAVA - - QUALIDADE DO MEDICAMENTO

8.1. O **HU-UFPI/EBSERH** deverá inspecionar os Medicamentos recebidos imediatamente após a entrega pela **TAKEDA** (através de seus distribuidores autorizados) para avaliar eventuais danos de transporte, integridade e eventuais defeitos que possam ser identificados mediante inspeção visual.

8.2. Em caso de Medicamentos defeituosos, o **HU-UFPI/EBSERH** deverá, mediante solicitação e às custas da **TAKEDA**, devolvê-los, conforme orientação da **TAKEDA**. As únicas obrigações e responsabilidades da **TAKEDA**, perante o HU-UFPI/EBSERH em relação aos Medicamentos defeituosos serão: (i) a substituição desses Medicamentos por outros não defeituosos; (ii) o reembolso de eventuais despesas diretamente incorridas pelo **HU-UFPI/EBSERH** para o transporte, inspeção e descarte dos Medicamentos defeituosos.

8.3. Mediante envio de notificação com 1 (uma) semana de antecedência, a **TAKEDA** ou eventual terceiro por ela nomeado poderão inspecionar, em horário comercial, todas as instalações do **HU-UFPI/EBSERH** ou de eventuais locais onde os Medicamentos sejam transportados ou armazenados, a fim de verificar o cumprimento, por parte do **HU-UFPI/EBSERH** das obrigações legais e das ora estabelecidas.

9. CLÁUSULA NONA - COMUNICAÇÕES

9.1. Os Partícipes indicam, a seguir, os domicílios e as informações para envio de todas as comunicações e notificações a se efetuarem no âmbito deste CONVÊNIO, para todos os efeitos:

HU-UFPI/EBSERH

Endereço: Campus Universitário Min. Petrônio Portela, s/nº, Bairro Ininga, CEP 64049-550 – Teresina (PI);

Telefone: (86) 3228-5218

Responsável: Rafael Pires Veloso

E-mail: Rafael.veloso@ebserh.gov.br

TAKEDA

Endereço: [Av. das Nações Unidas, 14.401 - Torre Jequitibá - 11º e 12º andares São Paulo, SP, 04794-000, Brasil](#)

Telefone: (11) 5188-4414

Responsável: Daniela de Almeida Morais

E-mail: daniela.morais@takeda.com

GERENCIADORA, para fins de gerenciamento do Programa:

Endereço: Block 8, Nº12 Blanchardstown Corporate Park Dublin 15, Ireland

Telefone: +351 91 520 8720

Responsável: Valeriia Mykolaienko

E-mail: valeriia.mykolaienko@axiossint.com

9.2. As notificações e comunicações poderão ser transmitidas por quaisquer meios que permitam a comprovação de envio e recebimento pelos Partícipes e pela Gerenciadora.

10. CLÁUSULA DÉCIMA - CONFIDENCIALIDADE

10.1. Todas as informações e/ou materiais que digam respeito, direta ou indiretamente, ao objeto deste CONVÊNIO ("Informações Confidenciais"), deverão ser tratados com o mais absoluto sigilo e a mais rigorosa confidencialidade, de modo a evitar, por qualquer meio ou forma, o seu conhecimento e/ou utilização por parte de terceiros, seja durante a sua vigência ou mesmo após ela, sob pena de a parte infratora arcar com as perdas e danos resultantes do descumprimento desta obrigação;

10.2. As Informações Confidenciais somente poderão ser divulgadas a terceiros após prévia e expressa autorização do outro Partícipe, ficando desde já autorizada sua divulgação, tão somente, aos seus empregados e/ou prepostos que tenham efetiva e comprovada necessidade de conhecer e/ou utilizar tais informações, informando-os que os mesmos estarão sujeitos às obrigações de confidencialidade, sob pena de a parte infratora arcar com as perdas e danos resultantes da divulgação indevida.

10.3. O descumprimento da obrigação aqui assumida por um dos Partícipes dá ao outro o direito de ser indenizado por perdas e danos diretos, que o Partícipe prejudicado vier a sofrer em virtude de tal descumprimento, sejam eles provocados diretamente pelo Partícipe, seja por seus empregados, prepostos, administradores, agentes, consultores, prestadores de serviços e/ou

pessoas que, a qualquer título, estejam realizando as atividades relacionadas a este CONVÊNIO;

10.4. As obrigações de confidencialidade e sigilo estabelecidas neste CONVÊNIO perdurarão mesmo após o término e/ou rescisão deste CONVÊNIO ou qualquer de suas prorrogações e/ou renovações, por qualquer motivo, pelo prazo de 5 (cinco) anos.

11. CLÁUSULA DÉCIMA PRIMEIRA - COMPLIANCE E RESPONSABILIDADE ÉTICA E SOCIAL

11.1. O **HU-UFPI/EBSERH** assume e concorda que durante a realização deste CONVÊNIO e em relação ao uso do Medicamento, o **HU-UFPI/EBSERH** e seus empregados, administradores, estagiários, prepostos e/ou subcontratados (i) não deverão oferecer, efetuar, prometer, autorizar ou aceitar qualquer pagamento ou dar algo de valor, incluindo, mas não se limitando a subornos e pagamentos de propina, direta ou indiretamente, para qualquer funcionário público ou governamental, oficial da administração pública, órgão da administração pública, autoridade regulatória, partido político, candidato e/ou qualquer outra pessoa física ou jurídica, a fim de influenciar, induzir ou recompensar qualquer ato, omissão ou decisão, de forma a assegurar ou obter uma vantagem imprópria ou indevida, ou obter ou reter negócios; e (ii) deverão cumprir todas as leis e regulamentações de anticorrupção e antisuborno aplicáveis. O **HU-UFPI/EBSERH** e seus empregados, administradores, estagiários, prepostos e/ou subcontratados não devem efetuar qualquer pagamento ou oferecer qualquer presente e/ou vantagem a um terceiro envolvido no desempenho do **HU-UFPI/EBSERH** no âmbito deste CONVÊNIO, exceto quando for expressamente previsto e permitido neste CONVÊNIO e por lei, sem antes informar à **TAKEDA**, identificando referido terceiro, e mediante a aprovação prévia da **TAKEDA** por escrito. O **HU-UFPI/EBSERH** deverá notificar a **TAKEDA** imediatamente ao tomar conhecimento de qualquer quebra ou violação das obrigações previstas nesta Cláusula.

11.2. O **HU-UFPI/EBSERH** se compromete a aderir ao Código de Conduta da **TAKEDA**, o qual encontra-se disponível em: https://www.takeda.com/4ab3c1/siteassets/system/whatwedo/suppliers/supplier-code-conduct/pdf/supplier_code_of_conduct_portuguese_brazil.pdf

11.3. O **HU-UFPI/EBSERH**, por meio deste ato, declara que até onde é de seu conhecimento, nem ela, nem suas Coligadas, em quaisquer das suas atividades, nem quaisquer consultores, agentes, representantes ou terceirizados do **HU-UFPI/EBSERH** ou de suas Coligadas violaram quaisquer leis anticorrupção em vigor na época de assinatura do presente CONVÊNIO, nem nenhum deles foi formalmente notificado de que estava sujeito a uma investigação nesse sentido.

11.4. O **HU-UFPI/EBSERH** deverá informar imediatamente a **TAKEDA** no caso Do **HUUFPI/EBSERH**, qualquer de suas Coligadas ou Prepostos receber uma notificação formal de que qualquer uma delas é alvo de uma investigação formal por um órgão governamental com relação a uma violação de qualquer lei anticorrupção em vigor.

11.5. Caso uma das PARTES ou qualquer de seus Colaboradores venham a tomar conhecimento de qualquer descumprimento ou potencial violação às obrigações estabelecidas neste CONVÊNIO, esta deverá prontamente informar à **TAKEDA**, por meio da Linha Ética da Takeda, que está acessível no website (www.takeda.ethicspoint.com) ou pelo telefone 0800 892 0681.

11.6. O **HU-UFPI/EBSERH** deverá garantir que ela, suas Coligadas e Prepostos estão cientes em relação a suas obrigações sobre Leis e a presente cláusula.

11.7. O **HU-UFPI/EBSERH** compromete-se a realizar todos os treinamentos de Ética e Compliance da **TAKEDA** na plataforma do departamento de Ética e Compliance da **TAKEDA**, caso seja assim requerido pela **TAKEDA**.

11.8. Não obstante qualquer disposição em contrário neste CONVÊNIO, as PARTES poderão imediatamente rescindir este CONVÊNIO, caso tome ciência ou tenha evidências suficientes para acreditar que a outra PARTE ou qualquer de seus subcontratados tenham violado qualquer das disposições desta cláusula de Compliance. Em caso de rescisão nos termos desta Cláusula, a PARTE não fará jus a qualquer indenização ou pagamento adicional por conta de tal rescisão.

11.9. O **HU-UFPI/EBSERH** assegura o compromisso de envidar os maiores e melhores esforços em suas práticas empresariais rotineiras, no sentido de sempre: (i) promover a diversidade humana e cultural, (ii) combater a discriminação, seja em virtude de raça/etnia, cor, idade, sexo, estado civil, orientação sexual, deficiência, posição política, ideológica, filosófica e/ou religiosa, ou de qualquer outra natureza, (iii) contribuir para o desenvolvimento sustentável e para a redução da desigualdade social e (iv) estimular a equidade de gênero e étnico-racial. No mesmo sentido, o **HU-UFPI/EBSERH** se compromete a envidar os seus melhores esforços para utilizar em sua cadeia de fornecedores/prestadores de serviços/terceiros em geral somente pessoas e empresas que possuam expectativas, compromissos e práticas similares.

12. CLÁUSULA DÉCIMA SEGUNDA - PRIVACIDADE E PROTEÇÃO DE DADOS

12.1. Definições:

12.1.1. Para efeitos deste CONVÊNIO, considera-se:

a) "Dados Pessoais": qualquer informação relacionada à pessoa natural identificada ou identificável, incluindo acionistas, diretores, administradores, gerentes, empregados, colaboradores, consultores, parceiros e prestadores de serviço ("Colaboradores") dos Partícipes, ou pessoa natural identificada ou identificável que utiliza os produtos/serviços da **TAKEDA** ("Pacientes");

b) "Dados Sensíveis": qualquer informação sobre origem racial ou étnica, convicções religiosas, opiniões políticas, filiação a sindicatos ou a organizações de caráter religioso, filosófico ou político, vida sexual, e principalmente dados referentes à saúde, incluindo dados genéticos ou biométricos, dos Colaboradores ou Pacientes;

c) "Incidente de Segurança": qualquer situação acidental, intencional, ilícita ou não autorizada, praticada mediante culpa ou dolo, que provoque a destruição, perda, alteração, difusão ou acesso não autorizado dos Dados Pessoais.

12.1.2. Os PARTÍCIPES concordam que "Dados Sensíveis" constituem uma subcategoria dos "Dados Pessoais", sendo que, ao mencionar "Dados Pessoais", será subentendido que os "Dados Sensíveis" estão incluídos nesta categoria.

12.2. Responsabilidades dos Partícipes:

12.2.1. Os Partícipes atuarão como Controladores de Dados no presente CONVÊNIO, devendo observar as seguintes responsabilidades:

a) Cumprimento das leis de privacidade de dados em relação ao Tratamento de Dados Pessoais objeto deste CONVÊNIO, naquilo que for aplicável;

b) Tratamento dos Dados Pessoais a que tenha acesso, em razão da prestação dos serviços no contexto deste CONVÊNIO, em conformidade com as

hipóteses legais previstas na legislação aplicável e exclusivamente para o cumprimento das obrigações convenientes;

c) Não divulgação a terceiros sem consentimento, exceto para profissionais que devam ter acesso para as finalidades consistentes com o objeto deste CONVÊNIO e que tenham concordado por escrito em estarem vinculados às obrigações de privacidade aqui previstas;

d) Manutenção do sigilo e confidencialidade dos Dados Pessoais, inclusive após o término deste CONVÊNIO;

e) Adoção de medidas de segurança da informação que atendam ou excedam padrões do setor em que os Partícipes atuam, para as salvaguardas administrativas, técnicas e físicas, além das medidas de segurança que (i) protejam contra ameaças antecipadas ou perigos para a confidencialidade, integridade, disponibilidade e invulnerabilidade; (ii) protejam contra a destruição, perda, acesso, aquisição, alternância ou uso não autorizado ou acidental de qualquer informação revelada pelos Partícipes; e (iii) previnam, detectam, respondam e mitiguem um incidente de segurança ou violação de privacidade ou Dados Pessoais;

f) Armazenamento dos Dados Pessoais por meio de provedor de serviço de cloud reconhecido;

g) Implementação de medidas para transferência internacional de dados em conformidade com as leis aplicáveis e regulamentos da Autoridade Nacional de Proteção de Dados;

h) Exclusão ou devolução segura de todos os documentos contendo Dados Pessoais a que tenham acesso em decorrência do presente CONVÊNIO, bem como qualquer cópia documental ou magnética destes, se houver requisição por escrito de algum dos Partícipes, durante a execução ou final do prazo de vigência do ajuste, a menos que a legislação vigente exija a manutenção. Deverão ser armazenados os logs e outra comprovação de exclusão e/ou devolução, os quais podem ser solicitados a qualquer momento pelos Partícipes;

i) Colaboração mútua para garantir o cumprimento das disposições de proteção de dados;

j) Notificação ao outro Partícipe em caso de comunicação sobre o tratamento de Dados Pessoais relacionados ao presente CONVÊNIO. Essa notificação deverá ocorrer no prazo de até 1 dia após o recebimento da comunicação;

k) Auxílio a eventuais subcontratados no cumprimento de solicitações feitas por indivíduos, pela Autoridade Nacional de Proteção de Dados ou por quaisquer autoridades governamentais em relação ao tratamento dos Dados Pessoais;

l) Notificação, imediata e por escrito, caso seja identificado ou haja suspeita da ocorrência de um incidente de segurança. A notificação deve conter todas as informações e documentação relevantes para averiguação da extensão do incidente de segurança, incluindo, mas sem se limitar, a descrição da natureza dos dados pessoais afetados, as informações sobre os titulares

envolvidos, os riscos relacionados ao incidente e as medidas que foram ou que serão adotadas para reverter ou mitigar os efeitos do prejuízo;

m) Implementação de medidas técnicas, administrativas e organizacionais adequadas para garantir a segurança dos Dados Pessoais. Ao avaliar o nível apropriado de segurança, deverão ser considerados os riscos que são apresentados pelo tratamento de Dados Pessoais, em particular aqueles relacionados a incidentes de segurança;

n) Os Partícipes comprometem-se a tratar com absoluto sigilo e confidencialidade todos os Dados Pessoais acessados durante a vigência e após o término presente CONVÊNIO;

o) Para detalhes sobre as práticas de privacidade os Partícipes deverão consultar a Política de Privacidade disponível em <https://www.gov.br/ebserh/pt-br/aceso-a-informacao/tratamento-dedados-pessoais> e o Termo de Privacidade disponível em <https://www.takeda.com/pt-br/>.

13. CLÁUSULA DÉCIMA TERCEIRA - FARMACOVIGILÂNCIA

13.1. Definições: Conforme usados nesta seção, os termos descritos abaixo terão os seguintes significados:

a) “Evento adverso” significa qualquer ocorrência médica desfavorável em um paciente ou sujeito de investigação clínica que tenha administrado um Produto da **TAKEDA**, que não necessariamente tem uma relação causal com este tratamento. Um evento adverso pode, portanto, ser qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo um achado laboratorial anormal), sintoma ou doença temporariamente associada ao produto **TAKEDA**.

b) “Outros Dados de Segurança” significa qualquer:

(i) suspeita de transmissão de um agente infeccioso: toda informação de suspeita (no sentido de transmissão confirmada ou potencial) de um agente infeccioso por um medicamento;

(ii) uso de um medicamento falsificado/ adulterado;

(iii) interações medicamentosas e alimentares; ou

(iv) exposição inadvertida ou acidental com ou sem um evento adverso.

c) “Reporte de Situação Especial” ou “SSR (Special Situation Report)” significa qualquer:

(i) Gravidez: qualquer caso de em que uma paciente grávida seja exposta a um Produto da **TAKEDA** ou produto investigacional da **TAKEDA**, ou uma paciente do sexo feminino ou parceira de um paciente do sexo masculino que engravidou após o tratamento dele com um Produto da **TAKEDA** ou produto investigacional da **TAKEDA**. A exposição é considerada através da exposição materna ou via sêmen após a exposição paterna;

(ii) Amamentação: exposição de um bebê por meio do leite materno;

(iii) Superdose: toda informação de superdose acidental ou intencional de um Produto da **TAKEDA**;

(iv) Abuso, uso indevido ou erro de medicação: toda informação de abuso de medicamento, uso indevido ou erro de medicação (potencial ou real);

(v) Coleta de informações detalhadas para eventos adversos que ocorrem na população pediátrica ou idosa, conforme descrito no módulo VI europeu de Boas Práticas de Farmacovigilância (GPV);

(vi) Falta de eficácia de um Produto **TAKEDA**;

(vii) Exposição ocupacional como resultado da sua atividade profissional ou não profissional, não a exposição a um dos ingredientes durante a fabricação; ou

(viii) Uso fora dos termos da autorização de comercialização, também conhecido como uso “offlabel”

d) “Produto da **TAKEDA**” significa qualquer medicamento ou produto biológico, e/ ou dispositivos/ produtos combinados (medicamento/ dispositivo estão juntos na mesma apresentação).

13.2. Como parte de suas responsabilidades corporativas e regulatórias a **TAKEDA** coleta de várias fontes os Eventos Adversos, Reportes de Situações Especiais e Outros Dados de Segurança sobre o Medicamento, sendo responsável por todas as atividades de farmacovigilância e tecnovigilância relacionadas ao Medicamento.

13.3. O **HU-UFPI/EBSERH** deve comunicar à **TAKEDA** dentro de um dia útil, não superior a três dias corridos, o conhecimento de quaisquer relatos de Eventos Adversos, Reportes de Situações Especiais e Outros Dados de Segurança sobre o uso do Medicamento.

13.4. O **HU-UFPI/EBSERH** deve solicitar e capturar as seguintes informações, em relação a cada Evento Adverso, Reporte de Situação Especial e Outros Dados de Segurança, sempre que possível e seguindo os regulamentos locais: a) Nome do Produto **TAKEDA** (nome genérico e/ou nome comercial); b) Data do conhecimento (data que o **HU-UFPI/EBSERH** tomou conhecimento do evento); c) Descrição do evento (incluindo avaliação de causalidade do relator, se disponível); d) Informações de identificação do paciente (como iniciais, sexo e idade); e) Informações do relator (profissão, nome e informações de contato); e f) Número do lote e data de validade do Produto **TAKEDA**, se disponível.

13.5. Eventos adversos, reportes de situações especiais ou outros dados de segurança devem ser relatados mesmo se as informações do paciente e / ou relator não estiverem disponíveis.

13.6. O **HU-UFPI/EBSERH** deve incluir no relato à **TAKEDA**, qualquer informação adicional relevante que obtenha. Todos os eventos adversos, reportes de situações especiais e outros dados de segurança devem ser comunicados à **TAKEDA** usando as informações de contato listadas abaixo. A **TAKEDA** pode precisar fazer um acompanhamento com o relator, com isso, o **HU-UFPI/EBSERH** deve tentar obter o consentimento do relator para ser contatado pela **TAKEDA**.

13.7. A **TAKEDA** enviará ao **HU-UFPI/EBSERH** confirmação de recebimento para cada Evento Adverso, Reporte de Situação Especial ou Outros Dados de Segurança relatados pelo **HU-UFPI/EBSERH**. Se o **HU-UFPI/EBSERH** não receber um e-mail da **TAKEDA** confirmando o recebimento, o **HU-UFPI/EBSERH** consultará a **TAKEDA** para obter a confirmação de recebimento.

13.8. O **HU-UFPI/EBSERH** também deve relatar qualquer informação de acompanhamento que receba relacionada a qualquer Evento Adverso, Reporte de Situação Especial ou Outros Dados de Segurança relatados anteriormente para a **TAKEDA** dentro de um (1) dia útil (não superior a

três (3) dias corridos) do conhecimento do **HU-UFPI/EBSERH**.

13.9. Se o **HU-UFPI/EBSERH** deixar de relatar à **TAKEDA** dentro de um (1) dia útil (não superior a três (3) dias corridos), conforme exigido neste documento, ou de outra forma não cumprir qualquer requisito desta seção, O **HU-UFPI/EBSERH** deverá fornecer uma razão para o atraso e agir mediante solicitação da **TAKEDA**.

13.10. O **HU-UFPI/EBSERH** deve garantir que cada funcionário que execute os Serviços aqui descritos seja devidamente treinado nos requisitos desta seção. O **HU-UFPI/EBSERH** deve documentar e manter registros de conclusão do treinamento desse funcionário, e deve disponibilizar esses registros à **TAKEDA** mediante solicitação, incluindo para quaisquer auditorias e inspeções regulatórias.

13.11. A **TAKEDA** tem o direito de auditar os sistemas e registros do **HU-UFPI/EBSERH** relacionados ao cumprimento desses requisitos, de acordo com as disposições do CONVÊNIO base. O **HU-UFPI/EBSERH** fornecerá suporte à **TAKEDA** no que se refere aos serviços sob este CONVÊNIO, caso a **TAKEDA** exija tal suporte durante uma inspeção ou auditoria da Autoridade de Saúde na **TAKEDA**.

13.12. Informações de Contato: O **HU-UFPI/EBSERH** deve relatar as informações exigidas neste documento para cada Evento Adverso, Reporte de Situação Especial e Outros Dados de Segurança que o **HU-UFPI/EBSERH** receber para a **TAKEDA** no seguinte endereço de e-mail: AE.BRASAM@takeda.com.

13.13. O **HU-UFPI/EBSERH** tem ciência que definições e procedimentos adicionais relacionados à Farmacovigilância estão previstos no Anexo 3 do presente instrumento, e declara que leu e compreendeu todos os termos e condições nele contidos, concordando irrevogavelmente com o seu teor.

14. CLÁUSULA DÉCIMA QUARTA - PROPRIEDADE INTELECTUAL

14.1. A propriedade intelectual, conhecimentos e informações pré-existentes da **TAKEDA** ou relacionada a produtos ou soluções tecnológicas, em qualquer etapa de desenvolvimento, desenvolvidos exclusivamente pela **TAKEDA** para a execução do objeto deste CONVÊNIO e/ou seu aprimoramento visando o cumprimento das obrigações assumidas pela **TAKEDA** neste instrumento, serão e permanecerão de propriedade da **TAKEDA**. O presente Instrumento não estabelece transferência de tecnologia ou propriedade imaterial, de qualquer natureza.

15. CLÁUSULA DÉCIMA QUINTA - CIBERSEGURANÇA (SEGURANÇA DA INFORMAÇÃO)

15.1. Definições: Conforme usados nesta seção, os termos descritos abaixo terão os seguintes significados: a) "Violação de Dados" significa qualquer acesso não autorizado ou uso dos Dados da **TAKEDA** que possa resultar em uso, perda, alteração ou divulgação acidental, não autorizada ou ilegal dos Dados da **TAKEDA**. b) "Incidente de Segurança" significa (i) uma Violação de Dados; ou (ii) uma vulnerabilidade de segurança que acarreta um risco relevante de comprometer a confidencialidade, integridade ou disponibilidade dos Dados da **TAKEDA**; ou (iii) uma violação da Lei Aplicável relativa ao Processamento de Dados da **TAKEDA** nos termos deste Contrato; ou (iv) qualquer perda ou aquisição, acesso ou uso não autorizado dos Dados da **TAKEDA** que acione um requisito de notificação de violação de acordo com a Legislação Aplicável.

15.2. O **HU-UFPI/EBSERH** deve implementar e manter um programa de segurança da informação que inclua proteções administrativas, técnicas e físicas adequadas e outras medidas de segurança consistentes com os padrões da indústria para manter a confidencialidade, integridade e disponibilidade dos Dados da **TAKEDA** e proteger os Dados da **TAKEDA** contra Violação de

Dados. O **HU-UFPI/EBSERH** deve testar e monitorar regularmente a eficácia de suas salvaguardas, controles, sistemas e procedimentos. O **HU-UFPI/EBSERH** identificará riscos internos e externos razoavelmente previsíveis à segurança, confidencialidade e integridade dos Dados da **TAKEDA**.

15.3. Se o **HU-UFPI/EBSERH** (i) fornecer serviços de hospedagem para os Dados da **TAKEDA**; ou (ii) de outra forma armazenar ou acessar os Dados da **TAKEDA** ou se conectar com os Sistemas da **TAKEDA**, o **HU-UFPI/EBSERH** concorda em notificar a **TAKEDA** sem atrasos indevidos e em nenhum caso depois de 72 (setenta e duas) horas após a descoberta de um Incidente de Segurança. Tal notificação deve ser enviada para CyberSecurity@takeda.com, ThirdPartySecurity@takeda.com e [DataPrivacy@takeda.com](mailto>DataPrivacy@takeda.com). Além dessa notificação, o **HU-UFPI/EBSERH** fornecerá à **TAKEDA** informações suficientes para que ela avalie o Incidente de Segurança e emita qualquer notificação dentro do prazo exigido pela Legislação Aplicável. Essas informações podem incluir, mas não estão necessariamente limitadas, a natureza do Incidente de Segurança, as categorias e o número aproximado de registros de dados pessoais, as consequências prováveis do Incidente de Segurança e quaisquer medidas tomadas para resolver ou mitigar o Incidente de Segurança. O **HU-UFPI/EBSERH** irá cooperar razoavelmente com a **TAKEDA** na investigação e resolução, pela **TAKEDA**, do Incidente de Segurança.

15.4. Auditoria de segurança. No máximo uma vez por ano, a **TAKEDA** ou os subcontratados da **TAKEDA** podem realizar uma auditoria para inspecionar, examinar e revisar os sistemas, registros, práticas, procedimentos, registros de segurança e outros registros operacionais do **HU-UFPI/EBSERH** e dos subcontratados do **HU-UFPI/EBSERH** que dizem respeito ao Processamento de Dados da **TAKEDA** para verificar Conformidade do **HU-UFPI/EBSERH** com este CONVÊNIO, desde que a auditoria seja realizada apenas durante o horário comercial e mediante notificação prévia razoável ao **HU-UFPI/EBSERH**, a menos que tenha ocorrido um Incidente de Segurança ou no caso de exigência por um órgão regulador, caso em que o aviso prévio pode não ser possível. O **HU-UFPI/EBSERH** e os subcontratados do **HU-UFPI/EBSERH** cooperarão razoavelmente com a **TAKEDA** na condução da auditoria e fornecerão a assistência que a **TAKEDA** razoavelmente necessitar durante a realização da auditoria. Após a conclusão de cada auditoria, o **HU-UFPI/EBSERH** corrigirá as vulnerabilidades identificadas em um prazo mutuamente acordado que se adapte às práticas padrão da indústria para vulnerabilidades de gravidade semelhantes, e envidará esforços comercialmente razoáveis para implementar as melhorias necessárias da **TAKEDA** observadas no relatório de auditoria final. A **TAKEDA** e o **HU-UFPI/EBSERH** arcarão cada uma com suas próprias despesas incorridas com relação à auditoria e ao relatório de auditoria da **TAKEDA**.

16. CLÁUSULA DÉCIMA SEXTA - CONDIÇÕES GERAIS

16.1. Os Partícipes não garantem, um ao outro, nenhum tipo de resultado em razão das atividades realizadas no âmbito deste CONVÊNIO.

16.2. Os Partícipes reconhecem que o presente instrumento foi elaborado dentro dos mais rígidos princípios da boa-fé e da probidade, sendo fruto do mútuo consentimento expresso em cláusulas que atendem plenamente os seus respectivos interesses, e em consonância com a legislação aplicável. Declaram, ainda, que leram e compreenderam integralmente o conteúdo ora avençado, tendo sido exercida em toda a sua plenitude a autonomia da vontade, reconhecendo que o presente ajuste é equânime e livre de ambiguidades e contradições.

16.3. Cada um dos Partícipes declara que: (i) seus representantes signatários deste CONVÊNIO têm plenos poderes e capacidade para celebrar o presente instrumento, determinando o cumprimento das obrigações nele estabelecidas na forma aqui estabelecida; e (ii) todas as exigências legais aplicáveis para a assinatura deste CONVÊNIO foram devidamente cumpridas, incluindo a obtenção das autorizações necessárias e realização dos procedimentos internos para formalização deste Instrumento.

16.4. A assinatura deste CONVÊNIO não estabelece qualquer tipo de contrapartida ou obrigação por parte do **HU-UFPI/EBSERH**, qualquer tipo de compromisso, promessa ou vantagem em atual ou futura aquisição de produtos ou serviços de titularidade da **TAKEDA**, relacionados os não ao objeto deste CONVÊNIO.

16.5. A execução do presente CONVÊNIO não resultará em benefício ou no tratamento favorável ou diferencial por qualquer entidade da Administração Pública à **TAKEDA** com relação a quaisquer produtos ou serviços, relacionados ou não ao objeto deste CONVÊNIO.

16.6. A celebração do presente instrumento não envolve nenhum interesse comercial ou promocional por parte da **TAKEDA**, não sendo exigida divulgação de seu nome, marca ou símbolo, ou a indicação de quaisquer de seus medicamentos.

16.7. Nenhuma aquisição de produtos ou serviços da **TAKEDA** é necessária para a execução das atividades previstas no presente CONVÊNIO. A execução deste instrumento não gerará necessidade posterior de aquisição de quaisquer produtos ou serviços da **TAKEDA**.

16.8. O objeto deste CONVÊNIO será realizado sem qualquer interferência, financiamento ou vinculação política e é vedada sua utilização e/ou divulgação, pelos Partícipes ou terceiros, para fins eleitorais ou promoção de agentes públicos relacionados ao **HU-UFPI/EBSERH**.

16.9. Eventuais documentos elaborados e produzidos pelos Partícipes ao longo da execução do presente CONVÊNIO não serão utilizados, de qualquer forma, como premissa ou especificação técnica de eventual e futura contratação a ser realizada pelo **HU-UFPI/EBSERH**.

16.10. O fornecimento de quaisquer produtos ou serviços fora do escopo e prazo deste CONVÊNIO deverá observar estritamente a legislação aplicável e os respectivos procedimentos referentes às aquisições por entidades governamentais.

16.11. Este CONVÊNIO não poderá ser cedido ou transferido, salvo de comum acordo entre os Partícipes, ressalvando-se, contudo, o direito da **TAKEDA** de cedê-lo ou transferi-lo para outra sociedade coligada, controlada ou controladora, hipótese em que deverá comunicar ao **HUUFPI/EBSERH** do ocorrido;

16.12. Este CONVÊNIO poderá ser alterado, exceto no tocante ao seu objeto, por mútuo entendimento entre os Partícipes, durante a sua vigência, mediante Termo Aditivo a ser assinado pelos respectivos representantes legais dos Partícipes.

16.13. As situações não previstas neste instrumento serão solucionadas de comum acordo entre os Partícipes, podendo ser firmado, se necessário, Termo Aditivo, exceto no tocante ao seu objeto.

17. CLÁUSULA DÉCIMA SÉTIMA - PUBLICAÇÃO

17.1. A publicação do extrato deste Convênio e/ou de seus aditamentos no Diário Oficial da União e no Portal da Ebserh, neste último caso com a via assinada do instrumento, será providenciada pelo **HUUFPI/EBSERH**, nos termos do inciso IV, do § 1º, do art. 188, do Regulamento de Licitações e Contratos da Ebserh.

18. CLÁUSULA DÉCIMA OITAVA - LEGISLAÇÃO E FORO

18.1. Este CONVÊNIO é regido pela legislação brasileira. Os Partícipes elegem como competente para dirimir quaisquer controvérsias decorrentes deste CONVÊNIO, com exclusão de qualquer outro, por mais privilegiado que seja, o foro da Justiça Federal da Comarca de Teresina/PI.

E, por estarem assim ajustados, os Partícipes assinam 2 (duas) vias de igual teor e

forma do presente instrumento, para todos os fins de direito.

Teresina (PI), data da assinatura eletrônica

[Assinado eletronicamente]
PAULO MÁRCIO SOUSA NUNES
Superintendente - HU-UFPI/EBSERH

(assinado eletronicamente)
EDUARDO PINTER DE ALMEIDA
Diretor Executivo - Takeda Distribuidora Ltda

Assinado eletronicamente]
MAURÍCIO GIRALDI
Gerente de Atenção à Saúde - HU-UFPI/EBSERH

(assinado eletronicamente)
DANIELA DE ALMEIDA MORAIS
Gerente de Estratégia de Acesso, HEOR e
Preços
Takeda Distribuidora Ltda

ANEXOS:

I - Plano de Trabalho

II - Bula Entyvio

III - Adendo de Farmacovigilância



Documento assinado eletronicamente por **EDUARDO PINTER DE ALMEIDA, Usuário Externo**, em 09/02/2024, às 10:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniela de Almeida Moraes, Usuário Externo**, em 15/02/2024, às 15:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mauricio Giraldi, Gerente**, em 15/02/2024, às 16:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Marcio Sousa Nunes, Superintendente**, em 15/02/2024, às 16:24, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **36366752** e o código CRC **16109A99**.



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ
Campus Universitario Petrônio Portela, s/nº - Bairro Ininga
Teresina-PI, CEP 64049-550
- <http://hupi.ebserh.gov.br>

Plano de Trabalho - SEI nº 35547608/2023/USD/STESP/DMED/GAS/HU-UFPI-EBSEH

PLANO DE TRABALHO

1. IDENTIFICAÇÃO DO PROJETO

CONVÊNIO entre o HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – HU-UFPI, Unidade EBSEH, inscrito no CNPJ sob o nº 15.126.437/0002-24, com sede no Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, S/Nº, Bairro Ininga, em Teresina-PI, representado pelo Superintendente PAULO MÁRCIO SOUSA NUNES, inscrito no CPF nº 726.078.073-87 e a TAKEDA DISTRIBUIDORA LTDA., com sede na Av. das Nações Unidas, nº 14.401, CJS 111/114 e 121/124, Torre Corporativa A2, Setor A, Vila Gertrudes, São Paulo-SP, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 11.635.171/0006-18, neste ato representada na forma de seus atos constitutivos, doravante denominada TAKEDA.

2. JUSTIFICATIVA

2.1. A TAKEDA é fabricante de produtos farmacêuticos e biofarmacêuticos, com foco em pesquisa, desenvolvimento, fabricação, distribuição, promoção e venda de medicamentos. A TAKEDA tem como um de seus mais valiosos princípios e diretrizes, o fomento sustentável ao acesso de seus medicamentos, razão pela qual desenvolveu o Programa de Acesso ao Paciente - PAP, que visa aumentar o acesso a um de seus medicamentos inovadores e de cuidados especiais, o Entyvio® (Vedolizumabe), medicamento indicado para pacientes adultos com Colite Ulcerativa ou com Doença de Crohn, moderadas a graves, na fase ativa que apresentem uma resposta inadequada, como perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou ao tratamento com antagonista de TNF ("Medicamento"), com intuito de que os pacientes elegíveis concluam o curso do tratamento, mesmo que não possuam condições de arcar integralmente com os custos do Medicamento ("Programa").

2.2. O Programa consiste na doação do medicamento por parte da Takeda, que é sua única fabricante. Trata-se de medicação biológica de alto custo, com eficácia terapêutica amplamente comprovada por estudos nacionais e internacionais e autorizada pela ANVISA para o tratamento de pacientes com Doenças Inflamatórias Intestinais (Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa). Todavia, a medicação não faz parte do PCDT (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas) do Ministério da Saúde para Doença de Crohn. Desse modo, tal medicação não é fornecida pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Farmácia de Alto Custo) de forma gratuita pelo SUS.

2.3. O HU-UFPI/EBSEH, enquanto instituição pública de referência na área da saúde de média e alta complexidade no Estado do Piauí, formalizou contrato com a TAKEDA em 2018 para a doação do medicamento aos pacientes assistidos pelo HU-UFPI/EBSEH, mediante implantação do mencionado Programa. Entretanto, o fim da vigência do contrato está prevista para dezembro de 2023, de forma que se faz necessária a formalização de novo instrumento para a continuidade da assistência à esses pacientes, o que será feito mediante a celebração de um "CONVÊNIO" entre os Partícipes a partir de janeiro de 2024.

2.4. Atualmente, 17 pacientes portadores de Doença de Crohn estão em uso da medicação fornecida pelo Programa, no HU-UFPI. Inicialmente, a medicação é aplicada ao paciente em doses de indução nas semanas 0, 2 e 6 e depois em dose de manutenção a cada 8 semanas, **por tempo indeterminado**, só sendo suspensa por indicação médica. Dada a impossibilidade de fornecimento dessa medicação pelo SUS, para pacientes com Doença de Crohn e o alto custo do medicamento, a descontinuidade do fornecimento da medicação pelo Programa implicará na descontinuidade do tratamento desses pacientes. **Na hipótese da ocorrência de tal evento, haverá graves implicações para a saúde desses pacientes, com risco real de piora clínica, necessidade de cirurgias e internações e, até mesmo óbito.**

2.5. Deste modo, os Partícipes têm interesse no desenvolvimento das atividades de interesse público objeto do presente plano de trabalho, beneficiando os pacientes do Programa exclusivamente de Doença de Crohn, com acesso ao medicamento.

3. OBJETIVO

O objeto do CONVÊNIO a ser celebrado entre os Partícipes é, igualmente ao contrato de doação de 2018, possibilitar a utilização do Medicamento em pacientes que receberam sua prescrição, através do HU-UFPI/EBSERH, e que sejam inscritos e aprovados no Programa desenvolvido pela TAKEDA. Portanto, a celebração do CONVÊNIO dará continuidade das atividades conjuntas de assistência aos pacientes com Doença de Crohn atendidos pelo HU-UFPI/EBSERH.

4. METAS:

4.1. Atualmente, 17 pacientes encontram-se em uso do medicamento.

4.2. Ao longo dos 5 anos de existência do Programa, 46 pacientes receberam gratuitamente o medicamento. Desse modo, estima-se que, nos próximos 24 meses de vigência do convênio, cerca de 20 novos pacientes sejam incluídos no Programa.

4.3. Deste modo, as metas são:

- Manter o Programa desenvolvido pela TAKEDA no HU-UFPI/EBSERH, a fim de evitar a descontinuidade do tratamento dos pacientes com Doença de Crohn já em uso da medicação.
- Identificar e viabilizar o tratamento de novos pacientes com Doença de Crohn que se enquadram no perfil do Programa desenvolvido pela TAKEDA, especialmente no que tange a elegibilidade;
- Oferecer um tratamento de qualidade aos pacientes assistidos pelo Programa.

5. OBRIGAÇÕES DOS PARTÍCIPIES

5.1. São obrigações comuns dos Partícipes:

- Executar as ações objeto do CONVÊNIO e monitorar seus resultados;
- Designar, no prazo de 10 (dez) dias a contar da assinatura do Convênio, representantes institucionais incumbidos de coordenar a sua execução;
- Fornecer ao outro Partícipe informações necessárias e disponíveis para o cumprimento das obrigações acordadas no Convênio;
- Responsabilizar-se por todos os atos praticados no exercício de suas atribuições ou deles decorrentes, agindo com autonomia e independência técnica-operacional e profissional;
- Possuir capacidade técnica, operacional e econômica para cumprir com as obrigações assumidas no CONVÊNIO, responsabilizando-se integralmente e respondendo perante o outro Partícipe e a terceiros por eventuais danos a que der causa em razão da sua execução;
- Encontrar-se devidamente habilitados e registrados perante os órgãos competentes;
- Garantir o andamento apropriado das atividades de maneira que sejam cumpridos todos os prazos estabelecidos no Convênio;
- Não oferecer nem concordar em incorrer ou assumir quaisquer obrigações ou compromissos em nome do outro Partícipe;
- Garantir a qualidade e o controle de qualidade dos Medicamentos, em conformidade total e irrestrita ao disposto no CONVÊNIO e na legislação aplicável em vigor.

5.2. São obrigações exclusivas do **HU-UFPI/EBSERH**:

- Fornecer cópia dos documentos a seguir listados, obrigando-se a comunicar a **TAKEDA** e reenviar os documentos sempre quando vencidos, modificados ou substituídos. Quais sejam:
 - Inscrição no Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica (CNPJ);
 - Ato constitutivo e suas alterações;
 - Licença/alvará de funcionamento fornecido pela municipalidade;
 - Inscrição no Cadastro de Contribuintes Municipal e/ou Estadual;
 - Outros documentos necessários à consecução do objeto do CONVÊNIO.
- Promover e manter válidas todas as inscrições, licenças, alvarás e todos os documentos necessário ao exercício de suas atividades; bem como manter atualizados seus dados cadastrais junto à **TAKEDA**, informando sobre todas e

quaisquer alterações eventualmente ocorridas por escrito em documento assinado por seu representante legal responsável;

- Garantir que os médicos tenham conhecimento do Programa, de forma a possibilitar o acesso ao Medicamento e o fomento do Programa, caso seja uma opção aplicável e considerada;
- Iniciar o tratamento (infusões) com os pacientes, apenas após a confirmação pela Gerenciadora do Programa (Axios International Consultant Limited) de que o paciente foi devidamente habilitado a participar do Programa;
- Garantir que o Medicamento recebido será ministrado e utilizado única e exclusivamente em pacientes devidamente habilitados e incluídos no Programa, de acordo com a identificação individual das doses, e observado o devido prazo de validade;
- Manter a armazenagem e realizar a administração correta dos Medicamentos, de acordo com as orientações e regras aplicáveis, zelando pela qualidade e segurança;
- Indicar por escrito à Gerenciadora a relação de médicos envolvidos no Programa;
- Manter devidamente arquivados em seus registros, os prontuários dos pacientes habilitados e inseridos no Programa; bem como, fornecer, sempre que solicitado, informações acerca do andamento do Programa, certificando-se de que não haverá qualquer menção aos dados dos pacientes em tratamento e/ou dos dados dos médicos prescritores, a não ser que seja de forma anonimizada e/ou agregada;
- Fornecer apenas as informações e dados necessários à Gerenciadora para ela realizar o cadastro do paciente e do respectivo médico no Programa, devendo manter em sigilo todas as informações e dados pessoais dos pacientes à **TAKEDA**;
- Autorizar a **TAKEDA** a realizar auditoria, por intermédio de empresa independente, a fim de realizar o controle de que o Medicamento recebido está sendo destinado ao tratamento de pacientes habilitados e inseridos no Programa, estão excluídos desta auditoria informações como dados pessoais dos pacientes, laudos médicos e documentos fiscais e contábeis do **HU-UFPI/EBSERH**;
- Solicitar autorização prévia da **TAKEDA**, antes de utilizar seu nome e logomarca, sendo vedada qualquer alteração no padrão visual e/ou logotipo;
- Zelar pelo nome e logomarca da **TAKEDA**, abster-se da prática de qualquer ato que possa prejudicá-la, bem como corrigir quaisquer falhas apontadas pela **TAKEDA**, no prazo de 5 (cinco) dias úteis a partir do recebimento de comunicação escrita;
- Deixar de utilizar nome e logomarca da **TAKEDA**, em quaisquer materiais publicitários, em até 5 (cinco) dias a contar da rescisão ou encerramento do CONVÊNIO.

5.3. São obrigações exclusivas da **TAKEDA**:

- Fornecer de maneira gratuita o Medicamento ao **HU-UFPI/EBSERH**, para utilização em pacientes inscritos no Programa, até limite estipulado pela **TAKEDA** e informado anualmente para o **HU-UFPI/EBSERH**;
- Garantir que as quantidades de Medicamento fornecidas ao **HU-UFPI/EBSERH** terão vida útil suficiente para uso, de modo a cumprir o objeto do CONVÊNIO;
- Responsabilizar-se civilmente por todos e quaisquer danos materiais e/ou morais causados pela **TAKEDA** ao **HU-UFPI/EBSERH** ou a terceiros, desde que devidamente comprovados mediante sentença judicial transitada em julgado;
- Solicitar autorização prévia do **HU-UFPI/EBSERH**, antes de utilizar seu nome e logomarca, sendo vedada qualquer alteração no padrão visual e/ou logotipo;
- Zelar pelo nome e logomarca do **HU-UFPI/EBSERH**, abster-se da prática de qualquer ato que possa prejudicá-la, bem como corrigir quaisquer falhas apontadas pelo **HU-UFPI/EBSERH**, no prazo de 5 (cinco) dias úteis a partir do recebimento de comunicação escrita;
- Deixar de utilizar nome e logomarca do **HU-UFPI/EBSERH**, em quaisquer materiais publicitários, em até 5 (cinco) dias a contar da rescisão ou encerramento do CONVÊNIO;
- Manter em seu nome e às suas expensas, as Aprovações Regulamentares, o dossiê de registro e quaisquer informações relacionadas com o Medicamento.

6. VIGÊNCIA

6.1. O convênio deverá ter vigência de 24 (vinte e quatro) meses, a contar da sua assinatura, podendo ser prorrogado de comum acordo entre os partícipes, mediante celebração de termo aditivo.

7. RESULTADOS ESPERADOS

7.1. Espera-se que os pacientes incluídos no Programa iniciem e se mantenham em uso da medicação e apresentem resposta clínica satisfatória e sustentada.

8. CRONOGRAMA

8.1. Cada paciente incluído no programa, seguirá o seguinte cronograma.

Ação	Prazo
Avaliação da indicação médica do uso do medicamento em pacientes do HU-UFPI	No momento da consulta inicial
Avaliação de elegibilidade dos pacientes para inclusão no Programa	Até 30 dias após a consulta inicial
Doação do medicamento para os pacientes incluídos no programa	Doses iniciais: semanas 0, 2 e 6
Aplicação do medicamento no centro de infusões do HU-UFPI	Doses de manutenção: a cada 8 semanas

9. PREVISÃO DE EVENTUAIS RECEITAS E DESPESAS

9.1. O convênio não prevê a transferência de recursos financeiros entre os partícipes, nem qualquer transferência de valores, tecnologia, ou mesmo, direito de uso de nomes, marcas, logotipos ou sinais distintivos sem prévia autorização.

9.2. Cada Partícipe arcará com o ônus de acordo com as responsabilidades assumidas no presente Plano de Trabalho.

10. DISPOSIÇÕES FINAIS

10.1. A execução do convênio ocorrerá sempre em estrita consonância e ciência entre as partes, atuando em prol de viabilizar um tratamento de qualidade para os pacientes assistidos, respeitando todas as cláusulas fixadas no convênio. O presente Plano de Trabalho integra o Termo de Convênio e somente poderá ser alterado de comum acordo entre os partícipes, durante a sua vigência, mediante celebração de Termo Aditivo, desde que preservado o seu objeto.

(assinado eletronicamente)

Murilo Moura Lima

Médico - Unidade do Sistema Digestivo
EBSERH / HU-UFPI

(assinado eletronicamente)

Eduardo Pinter de Almeida

Diretor Executivo - Takeda Distribuidora Ltda

(assinado eletronicamente)

Daniel de Alencar Macedo Dutra

Chefe da Unidade do Sistema Digestivo
EBSERH / HU-UFPI

(assinado eletronicamente)

Daniela de Almeida Morais

Gerente de Estratégia de Acesso, HEOR e Preços
Takeda Distribuidora Ltda



Documento assinado eletronicamente por **Murilo Moura Lima, Médico(a)**, em 29/12/2023, às 10:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniel de Alencar Macedo Dutra, Chefe de Unidade**, em 01/02/2024, às 11:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Daniela de Almeida Moraes, Usuário Externo**, em 09/02/2024, às 10:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **EDUARDO PINTER DE ALMEIDA, Usuário Externo**, em 09/02/2024, às 10:08, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, caput, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ebserh.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **35547608** e o código CRC **BA7E6EF7**.

Referência: Processo nº 23524.024231/2023-08 SEI nº 35547608

ANEXO 2 – BULA ENTYVIO®

ENTYVIO®
vedolizumabe

APRESENTAÇÕES

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

**VIA INTRAVENOSA
USO ADULTO**

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém 300 mg de vedolizumabe.

Excipientes: sacarose, histidina, cloridrato de histidina, cloridrato de arginina e polissorbato 80.

Após a reconstituição cada mL contém 60 mg de vedolizumabe.

1.INDICAÇÕES

ENTYVIO é indicado para o tratamento de pacientes adultos com:

- Colite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).
- Doença de *Crohn* moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

2.RESULTADOS DE EFICÁCIA

Colite ulcerativa

Estudo controlado por placebo

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

Para a avaliação dos desfechos na Semana 6, 374 pacientes foram randomizados em forma duplo-cega (3:2) para receber 300 mg de vedolizumabe ou placebo na Semana 0 e Semana 2. O desfecho primário foi a proporção de pacientes com resposta clínica (definida como redução ≥ 3 pontos no escore completo de Mayo e $\geq 30\%$ em relação ao momento basal, com redução concomitante de ≥ 1 ponto no subescore de hemorragia retal ou ≤ 1 ponto no subescore absoluto de hemorragia retal) na Semana 6. A Tabela 1 mostra os resultados dos desfechos primário e secundário avaliados.

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

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

*p<0,0001

†p<0,001

‡p<0,05

§ Remissão clínica: Escore completo de Mayo ≤ 2 pontos e nenhum subescore individual >1 ponto

¶ Cicatrização da mucosa: subescore de Mayo ≤ 1 ponto por endoscopia

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

No GEMINI I duas coortes de pacientes receberam vedolizumabe na semana 0 e semana 2: os pacientes da coorte

1 foram randomizados para receber tratamento duplo-cego com 300 mg de vedolizumabe ou placebo e os pacientes da coorte 2 foram tratados de forma aberta com 300 mg de vedolizumabe. Para avaliar a eficácia na semana 52, 373 pacientes da coorte 1 e 2 que foram tratados com vedolizumabe e alcançaram resposta clínica na Semana 6 foram randomizados de forma duplo-cega (1:1:1) para um dos seguintes regimes, com início na Semana 6: 300 mg de vedolizumabe a cada oito semanas, 300 mg de vedolizumabe a cada quatro semanas ou placebo a cada quatro semanas. Com início na Semana 6, os pacientes que haviam alcançado resposta clínica e estavam recebendo corticosteroides deveriam iniciar um regime de redução da dose do corticosteroide. O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na semana 52. A Tabela 2 mostra os resultados dos desfechos primário e secundário avaliados.

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

Desfecho	Placebo N=126*	VDZ Q8S N=122	VDZ Q4S N=125
Remissão clínica	16%	42% [†]	45% [†]
Resposta clínica durável #	24%	57% [†]	52% [†]
Cicatrização da mucosa	20%	52% [†]	56% [†]
Remissão clínica durável ¶	9%	20% [§]	24% [‡]
Remissão clínica livre de corticosteroides *	14%	31% [§]	45% [†]

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

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

[†]p<0,0001

[‡]p<0,001

[§]p<0,05

Resposta clínica durável: resposta clínica nas Semanas 6 e 52

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

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

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

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

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

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

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

A qualidade de vida associada à saúde (HRQOL) foi avaliada pelo Questionário da Doença Inflamatória Intestinal (IBDQ), um instrumento específico de doença, e pelo SF-36 e EQ-5D, que são medidas genéricas. A análise exploratória mostra que houve melhora clinicamente significativa para os grupos vedolizumabe e a melhora era

significativamente maior, em comparação com o grupo placebo na Semana 6 e na Semana 52, nos escores do EQ-5D e EQ-5D VAS, todas subescalas do IBDQ (sintomas intestinais, função sistêmica, função emocional e função social) e em todas as subescalas do SF-36, incluindo o Resumo do Componente Físico (RCF) e o Resumo do Componente Mental (RCM).

Estudo controlado por comparador ativo

A eficácia e a segurança de vedolizumabe intravenoso foram comparadas com as de adalimumabe subcutâneo para o tratamento de pacientes adultos com colite ulcerativa ativa moderada à grave (escore de Mayo de 6 a 12 com subescore endoscópico ≥ 2) em um estudo de superioridade, randomizado, duplo-cego, controlado por ativo.

No estudo, 769 pacientes foram randomizados e tratados para receber vedolizumabe intravenoso e placebo subcutâneo (n=383) ou adalimumabe subcutâneo e placebo intravenoso (n=386); Os pacientes no grupo de tratamento com vedolizumabe receberam 300 mg de vedolizumabe por via intravenosa no Dia 1, Semanas 2, 6 e a cada 8 semanas, a partir de então, até a Semana 46, juntamente com placebo subcutâneo no Dia 1, Semana 2 e a cada 2 semanas até a Semana 50. Os pacientes no grupo adalimumabe receberam 160 mg de adalimumabe subcutâneo no Dia 1, 80 mg na Semana 2 e 40 mg na Semana 4 e a cada 2 semanas a partir de então, até a Semana 50, conjuntamente com placebo intravenoso no Dia 1 das Semanas 2, 6 e a cada 8 semanas, a partir de então, até a Semana 46. Os pacientes foram tratados por 52 semanas. Não houve escalonamento de dose em qualquer grupo de tratamento durante o estudo.

As características basais gerais foram equilibradas entre os dois grupos de tratamento. Os pacientes incluídos tinham falhado (resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância) a uma terapia convencional, incluindo corticosteroides, imunomoduladores e/ou antagonista de TNF α (diferente de adalimumabe). A exposição prévia a antagonista de TNF α foi limitada e 25% da população do estudo. No geral, 79,1% dos pacientes randomizados nunca tinham usado terapia com antagonista de TNF α .

O desfecho primário foi a proporção de pacientes atingindo remissão clínica na Semana 52 (definida como um escore Mayo completo ≤ 2 pontos e nenhum subescore individual > 1 ponto). Uma taxa de remissão maior foi observada em pacientes recebendo vedolizumabe (31,3%; 120/383) em comparação aos pacientes recebendo adalimumabe (22,5%; 87/386). Essa diferença de tratamento foi estatisticamente e clinicamente significativa (diferença ajustada entre grupos de tratamento: 8,8 [IC 95%: 2,5; 15,0]; p=0,0061).

Os desfechos secundários foram a proporção de pacientes atingindo cicatrização de mucosa na Semana 52 (definida como subescore endoscópico Mayo ≤ 1 ponto) e a proporção de pacientes atingindo remissão clínica livre de corticosteroide na Semana 52. Uma proporção maior de pacientes recebendo vedolizumabe (39,7%; 152/383) atingiu cicatrização de mucosa em comparação a 27,7% (107/386) dos pacientes tratados com adalimumabe. A diferença ajustada entre os grupos de tratamento foi 11,9 [IC 95%: 5,3; 18,5]; p=0,0005. Mais pacientes no grupo adalimumabe (21,8%; 26/119) atingiram remissão clínica livre de corticosteroide na Semana 52 do que no grupo vedolizumabe (12,6%, 14/111). A diferença ajustada entre os grupos de tratamento foi -9,3 [IC 95%: -18,9; 0,4] e não foi estatisticamente significativa.

Doença de Crohn

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

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

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

6, foram randomizados de forma duplo-cega (1:1:1) para um dos seguintes regimes, com início na Semana 6: 300 mg de vedolizumabe a cada oito semanas, 300 mg de vedolizumabe a cada quatro semanas ou placebo a cada quatro semanas. Os pacientes que apresentavam resposta clínica na Semana 6 deveriam iniciar a redução do corticosteroide. O desfecho primário foi a proporção de pacientes em remissão clínica na Semana 52 (Tabela 4).

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

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

Desfecho do estudo	Placebo	Vedolizumabe
Estudo GEMINI II		
Remissão clínica, Semana 6		
Global	7% (n=148)	15%* (n=220)
Falha a antagonista(s) de TNF- α	4% (n=70)	11% (n=105)
Virgem de antagonista de TNF- α	9% (n=76)	17% (n=109)
Melhora da resposta clínica, Semana 6		
Global	26% (n=148)	31%† (n=220)
Falha a antagonista(s) de TNF- α	23% (n=70)	24% (n=105)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	30% (n=76)	42% (n=109)
Variação da PCR sérica do momento basal para a Semana 6, mediana (mcg/mL)		
Global‡	-0,5 (n=147)	-0,9 (n=220)
Estudo GEMINI III		
Remissão clínica, Semana 6		
Global‡	12% (n=207)	19%* (n=209)
Falha a antagonista(s) de TNF- α #	12% (n=157)	15%§ (n=158)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	12% (n=50)	31% (n=51)
Remissão clínica, Semana 10		
Global	13% (n=207)	29% (n=209)
Falha a antagonista de TNF- α #,‡	12% (n=157)	27% (n=158)
Virgem de antagonista de TNF- α	16% (n=50)	35% (n=51)
Remissão clínica sustentada¶, #		
Global	8% (n=207)	15% (n=209)
Falha a antagonista(s) de TNF- α #,‡	8% (n=157)	12% (n=158)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α	8% (n=50)	26% (n=51)
Melhora da resposta clínica, Semana 6		
Global•	23% (n=207)	39% (n=209)
Falha a antagonista(s) de TNF- α ‡	22% (n=157)	39% (n=158)
Virgem de antagonista(s) de TNF- α •	24% (n=50)	39% (n=51)

* p<0,05

† Não estatisticamente significativa

‡ Desfecho secundário a ser visto como exploratório pelo procedimento do teste estatístico pré-especificado

§ Não estatisticamente significativa. Portanto, os outros desfechos não foram testados estatisticamente.

n=157 para placebo e n=158 para vedolizumabe

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

• Desfecho exploratório

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

	Placebo N=153*	VDZ Q8S N=154	VDZ Q4S N=154
Remissão clínica	22%	39%†	36%‡

Melhora da resposta clínica	30%	44% [‡]	45% [‡]
Remissão clínica livre de corticoides [§]	16%	32% [‡]	29% [‡]
Remissão clínica durável [#]	14%	21%	16%

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

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

[†]p<0.001

[‡]p<0.05

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

[#] Remissão clínica durável: remissão clínica em ≥80% das visitas do estudo, incluindo a visita final (Semana 52).

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

As análises exploratórias fornecem dados adicionais das principais subpopulações estudadas. No GEMINI II, aproximadamente metade dos pacientes havia falhado anteriormente com tratamento com antagonistas de TNF- α . Entre estes pacientes, 28% que estavam recebendo vedolizumabe a cada oito semanas, 27% recebendo vedolizumabe a cada quatro semanas e 13% recebendo placebo alcançaram remissão clínica na Semana 52. Melhora da resposta clínica foi alcançada em 29%, 38% e 21%, respectivamente, e remissão clínica livre de corticosteroides foi alcançada em 24%, 16% e 0%, respectivamente.

No GEMINI II, os pacientes que falharam em demonstrar resposta na Semana 6 foram mantidos no estudo e receberam vedolizumabe a cada quatro semanas. Melhora da resposta clínica foi observada na Semana 10 e Semana 14 para proporções maiores de pacientes tratados com vedolizumabe (16% e 22%, respectivamente) comparado com os pacientes tratados com placebo (7% e 12%, respectivamente). Não houve diferença clinicamente significativa na remissão clínica entre os grupos de tratamento nestes tempos. As análises da remissão clínica da Semana 52 em pacientes que não haviam respondido ao tratamento na Semana 6, mas que alcançaram resposta na Semana 10 ou Semana 14, indicam que os pacientes com doença de *Crohn* que não apresentam resposta podem se beneficiar de uma dose de vedolizumabe na Semana 10.

Os pacientes que apresentavam perda da resposta ao vedolizumabe quando tratados a cada oito semanas no GEMINI II, podiam entrar no estudo aberto de extensão e receberam vedolizumabe a cada quatro semanas. Nestes pacientes foi observada remissão clínica em 23% dos pacientes na Semana 28 e 32% dos pacientes na Semana 52.

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

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

Referências Bibliográficas

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

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

Sands BE, Shafran I, Farraye FA, et al. S1272 Efficacy and Safety of Retreatment With Vedolizumab in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015;148(4, Supplement 1):S-278.

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

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

Loftus EV Jr, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):400-411.

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

Sands BE, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014;147(3):618-27.

Colombel JF, et al. Efficacy of Vedolizumab With Concomitant Corticosteroid or Immunomodulator Use in Patients With Crohn's Disease From GEMINI 2 S1270. *AGA Abstracts*. *Gastroenterology*. 2015 April;148(4):S-277.

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

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

Colombel JF, et al. Efficacy of Vedolizumab With Concomitant Corticosteroid or Immunomodulator Use in Patients With Crohn's Disease From GEMINI 2 S1270. *AGA Abstracts*. *Gastroenterology*. 2015 April;148(4):S-277

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

Sands BE, et al. Vedolizumab and Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019 Sep 26; 381 (13): 1215-1226.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico: imunossupressores, imunossupressores seletivos.

Código ATC: L04AA33

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação: O vedolizumabe é um medicamento biológico imunossupressor seletivo para o intestino. É um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, a qual é expressada, de preferência, em linfócitos T auxiliares (T *helper*) alojados no intestino. Ao se ligar à integrina $\alpha 4\beta 7$ em determinados linfócitos, o vedolizumabe inibe a adesão destas células à molécula-1 de adesão da célula de endereço da mucosa (MAdCAM-1), mas não à molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1). A MAdCAM-1 é expressada principalmente nas células endoteliais do intestino e representa um papel crítico no alojamento de linfócitos T nos tecidos do trato gastrointestinal. O vedolizumabe não se liga nem inibe a função das integrinas $\alpha 4\beta 1$ e $\alpha E\beta 7$.

A integrina $\alpha 4\beta 7$ é expressa em um subconjunto discreto de linfócitos T auxiliares de memória, os quais migram, de preferência, para o trato gastrointestinal e causam uma inflamação que é característica da Colite Ulcerativa e da Doença de *Crohn*, que são condições inflamatórias crônicas, imunologicamente mediadas, do trato

gastrointestinal. O vedolizumabe reduz a inflamação gastrointestinal em pacientes com Colite Ulcerativa e com Doença de Crohn. A inibição da interação da $\alpha 4\beta 7$ com a MAdCAM-1 pelo vedolizumabe impede a transmigração dos linfócitos T auxiliares de memória alojados no intestino através do endotélio vascular para o tecido do parênquima em primatas não humanos e induziu um aumento reversível de 3 vezes destas células no sangue periférico. O precursor murino do vedolizumabe aliviou a inflamação gastrointestinal em sagui cabeça-de-algodão com colite, um modelo de Colite Ulcerativa.

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

Efeitos farmacodinâmicos

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

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

- Propriedades farmacocinéticas

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

Absorção

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

Distribuição

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

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

Eliminação e excreção

As análises da farmacocinética da população baseada em dados intravenosos e subcutâneos indicam que o vedolizumabe tem depuração total do organismo de aproximadamente 0,162 L/dia e meia-vida sérica de 26 dias. A via exata de eliminação do vedolizumabe não é conhecida. As análises da farmacocinética da população sugerem que albumina baixa, maior peso corporal, tratamento anterior com medicações anti-TNF- α e presença de anticorpo antivedolizumabe podem aumentar a depuração do vedolizumabe, a magnitude de seus efeitos não é considerada clinicamente relevante.

Linearidade

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

Populações especiais

Insuficiência Renal

Não foram realizados estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência renal na farmacocinética do

vedolizumabe.

Insuficiência Hepática

Não foram realizados estudos formais para examinar os efeitos da insuficiência hepática na farmacocinética do vedolizumabe.

Idade

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

Dados pré-clínicos de segurança

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

ENTYVIO é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade (como dispneia, broncoespasmo, urticária, rubor e aumento da frequência cardíaca) ao vedolizumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Reações relacionadas à infusão

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

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

Se ocorrer uma reação leve a moderada à infusão, a velocidade da infusão pode ser diminuída ou a infusão pode ser interrompida e tratamento apropriado pode ser iniciado (por exemplo, epinefrina e anti-histamínicos). Uma vez que a reação leve ou moderada à infusão tenha se resolvido, a infusão pode ser continuada. Os médicos

devem considerar o tratamento prévio (por exemplo, com anti-histamínicos, hidrocortisona e/ou paracetamol) antes da próxima infusão para pacientes com história de reação leve a moderada à infusão com vedolizumabe, a fim de minimizar os riscos (veja REAÇÕES ADVERSAS).

Infecções

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

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

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

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

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

Neoplasias malignas

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

Uso anterior e concomitante de produtos biológicos

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

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

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

Vacinas vivas e orais

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

Em um estudo controlado por placebo em voluntários saudáveis, uma dose única de 750 mg de vedolizumabe não

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

Indução de remissão na Doença de Crohn

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

As análises exploratórias de subgrupos dos estudos clínicos em Doença de Crohn sugeriram que o vedolizumabe, administrado em pacientes sem tratamento concomitante com corticosteroides, pode ser menos efetivo para a indução de remissão na Doença de Crohn do que naqueles pacientes que já estão recebendo corticosteroides concomitantes (independente do uso concomitante de imunomoduladores; veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

Uso durante a gravidez e a lactação

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

- Mulheres em idade fértil

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

- Gravidez

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

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

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

- Lactação

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

- Fertilidade

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

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos de interação.

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

Vacinações

As vacinas vivas, em particular vacinas vivas orais, devem ser usadas com cautela durante o tratamento com

ENTYVIO (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

MÉTODO DE ADMINISTRAÇÃO

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

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

Instruções para a reconstituição e a infusão

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

medicamentos à solução de infusão preparada ou ao equipo de infusão intravenosa. Administrar a solução para infusão durante 30 minutos.

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

Estabilidade da solução reconstituída de vedolizumabe no frasco para injetáveis:

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

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

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

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

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

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

¹ Até 30 minutos são permitidos para reconstituição.

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

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

Não congelar a solução reconstituída ou diluída.

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

Cada frasco contém somente uma dose.

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

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

POSOLOGIA

- Colite Ulcerativa

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

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

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

- Doença de Crohn

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

Os pacientes com Doença de Crohn que não apresentarem resposta podem se beneficiar de uma dose de ENTYVIO na Semana 10 (veja ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Nos pacientes que responderem, continuar o tratamento a cada oito semanas a partir da Semana 14. O tratamento de pacientes com Doença de

Crohn deve ser descontinuado se não houver evidência de benefício terapêutico até a Semana 14 (veja RESULTADOS DE EFICÁCIA).

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

- Reinício do tratamento

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

- Corticosteróides

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

Pacientes pediátricos

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

Pacientes idosos

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

Pacientes com comprometimento renal ou hepático

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

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

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

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

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

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

Lista tabulada de reações adversas

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

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

Reação comum (>1/100 e <1/10): dor nas extremidades, bronquite, gastroenterite, infecção do trato respiratório superior, influenza, sinusite, faringite; parestesia; hipertensão; dor na orofaringe, congestão nasal, tosse; abscesso

anal, fissura anal, náusea, dispepsia, constipação, distensão abdominal, flatulência, hemorroidas; erupção cutânea, prurido, eczema, eritema, suores noturnos, acne; espasmos musculares, lombalgia, fraqueza muscular, fadiga; febre; pneumonia; infecção por *Clostridium difficile*; herpes zoster; hemorragia retal; reação relacionada à infusão (astenia e desconforto no peito); reação no local da infusão (incluindo dor e irritação no local).

Reação incomum (>1/1000 e <1/100): infecção do trato respiratório; candidíase vulvovaginal, candidíase oral; foliculite; calafrios; sensação de frio; visão turva.

Reação muito rara (<1/10.000): reação anafilática; choque anafilático.

Reação desconhecida: doença pulmonar intersticial.

Descrição de reações adversas selecionadas

- Reações relacionadas à infusão

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

Um evento adverso grave de reação relacionada à infusão foi relatado em um paciente com Doença de *Crohn* durante a segunda infusão (os sintomas relatados foram dispneia, broncoespasmo, urticária, rubor, erupção cutânea e aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca) e foi controlado com sucesso com a interrupção da infusão e tratamento com anti-histamínicos e hidrocortisona IV. Em pacientes que receberam vedolizumabe nas Semanas 0 e 2, seguido por placebo, não foi observado aumento na taxa de reações relacionadas à infusão com o reinício do tratamento com vedolizumabe após a perda da resposta.

- Infecções

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

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

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

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

- Imunogenicidade

Um método de eletroquimioluminescência (ECL) por dissociação ácida para a detecção de anticorpos ao vedolizumabe foi desenvolvido e validado. Nos estudos controlados GEMINI I e II, a incidência de anticorpos antivedolizumabe nos pacientes que receberam tratamento contínuo por 52 semanas foi de 6% (86 pacientes de um total de 1427).. Dos 86 pacientes que testaram positivo para anticorpos antivedolizumabe, 20 foram persistentemente positivos (positivo para anticorpo antivedolizumabe em duas ou mais visitas do estudo) e 56 desenvolveram anticorpos neutralizantes antivedolizumabe.

No geral, não houve correlação aparente do desenvolvimento de anticorpo antivedolizumabe com a resposta clínica ou os eventos adversos.

- Neoplasias malignas

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

- Experiência Pós-comercialização

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

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

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

MS – 1.0639.0271
Farm. Resp: Alex Bernacchi
CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. - Jaguariúna-SP
CNPJ 60.397.775/0001-74

Fabricado e embalado (emb. primária) por:

Hospira Inc.
McPherson – EUA

Ou

Patheon Italia S.p.A,
Ferentino – Itália

Ou

Takeda Pharmaceutical Company Limited
Hikari - Japão

Embalado (emb. secundária) por:

Takeda Austria GmbH
Linz – Áustria

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/09/2023

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



ENT_IV_0720_0823_VPS

ANEXO 3

FORM-0027332 – ADENDO DE FARMACOVIGILÂNCIA PARA USO EM CONTRATOS DE PROGRAMAS DE PESQUISA DE MERCADO E SUPORTE AO PACIENTE - VER 6.0

DEFINIÇÕES:

Os seguintes termos devem ter o seguinte significado:

- “Evento Adverso” significa qualquer ocorrência médica desfavorável em um paciente ou em um participante de investigação clínica que tenha administrado um produto Takeda, que não necessariamente tem que ter uma relação causal com o tratamento. Um Evento Adverso pode ser qualquer sinal desfavorável e não intencional (incluindo achados laboratoriais anormais), sintomas ou doença que ocorreu durante o tempo em que o produto Takeda foi usado.
- “Reclamação de Produto” significa qualquer comunicação escrita, eletrônica ou oral que alega deficiências relacionadas à identidade, qualidade, segurança ou desempenho de um produto Takeda que foi colocado no mercado. Reclamação de produto pode ser reportada por ou em nome de pacientes, profissionais de saúde, funcionários da Takeda, estabelecimentos comerciais, autoridades nacionais, distribuidores, agentes ou parceiros de negócios/ licenciados.
- “Informação de Segurança” significa qualquer Evento Adverso, Reclamação de Produto ou Situação Especial.
- “Situação Especial” inclui o seguinte, independente se resultou em um Evento Adverso (EA) ou conforme observado abaixo:
 - Gravidez: qualquer caso em que uma paciente grávida é exposta a um Produto Takeda ou em que uma parceira de um paciente do sexo masculino fica grávida após o tratamento dele com um Produto Takeda. A exposição é considerada através da exposição materna ou via sêmen após a exposição paterna;
 - Amamentação: exposição do bebê ao leite materno;
 - Superdose: Informações de qualquer superdose, seja ela acidental ou intencional;
 - Abuso de medicamentos, uso indevido ou erro de medicação: informações sobre abuso de um medicamento, uso indevido ou erro de medicação (potencial ou real);
 - Suspeita de transmissão de um agente infeccioso: informações sobre uma suspeita de transmissão (seja ela confirmada ou potencial) de um agente infeccioso por um medicamento;
 - Falta de eficácia do produto Takeda e / ou produto da Takeda em investigação;
 - Exposição ocupacional
 - Uso fora dos termos da autorização de comercialização, também conhecido como "off-label";
 - Uso de medicamento falsificado;
 - Uso de medicamento adulterado;
 - Interações medicamentosas e interações entre medicamentos e alimentos;
 - Exposição inadvertida ou acidental com ou sem um Evento Adverso.
- “Produto Takeda” significa qualquer produto medicinal ou biológico ou dispositivos médicos da Takeda.

- **“Troca de Relatos de Farmacovigilância”**. Usando um formulário apropriado com o identificador do programa, fornecido pela Takeda, o HU-UFPI/EBSERH e qualquer subcontratado do HU-UFPI/EBSERH deve comunicar a Takeda dentro de um (1) dia útil a partir do conhecimento de qualquer relato de Informação de Segurança coincidente com o uso de qualquer Produto da Takeda, incluindo, mas não limitado ao Entyvio®. Relatos podem ser feitos pelos participantes do programa ou podem estar contidos nas comunicações ou informações (por exemplo: ligações telefônicas, comunicação de texto livre, etc.) recebidos pelo HU-UFPI/EBSERH para outros propósitos e precisam ser apropriadamente identificados. O HU-UFPI/EBSERH deve capturar as seguintes informações, quando possível:
 - o nome do Produto Takeda envolvido (nome genérico ou nome comercial);
 - uma descrição da Informação de Segurança (incluindo qualquer análise médica indicando a avaliação de causalidade com relação ao produto);
 - informações de identificação do paciente (tais como iniciais, sexo ou idade);
 - todos os detalhes disponibilizados pela pessoa que está reportando a Informação de Segurança (profissão, nome, endereço de e-mail ou número do telefone); e
 - o número do lote e data de vencimento do Produto Takeda, se disponível.

NOTA: Informação de Segurança deve ser reportada mesmo se a informação do paciente e/ ou relator não esteja disponível.

NOTA: O HU-UFPI/EBSERH e qualquer outro envolvido na prestação de serviço deve divulgar de forma completa todas as Informações de Segurança recebidas, mas não precisa buscar ativamente por informações adicionais.

NOTA: As Informações de Segurança devem, quando possível, ser submetidas em relatórios individuais e não consolidadas com outras Informações de Segurança, exceto durante a reconciliação.

NOTA: Para qualquer Informação de Segurança reportada por um profissional de saúde, quando possível, o relator deve fornecer uma avaliação de causalidade.

Qualquer detalhe adicional conhecido deve também ser incluído em cada relato. O HU-UFPI/EBSERH deverá informar cada pessoa que relatar Informações de Segurança que a Takeda deve fazer o acompanhamento do caso com o relator original, conforme necessário.

As Informações de Segurança devem ser reportadas à Takeda LOC de seu respectivo país.

A Takeda irá enviar ao HU-UFPI/EBSERH uma confirmação de recebimento da Informação de Segurança reportada pelo HU-UFPI/EBSERH. Se o HU-UFPI/EBSERH não receber um e-mail de confirmação da Takeda, confirmando recebimento dentro de um (1) dia útil, o HU-UFPI/EBSERH deverá consultar a Takeda sobre a confirmação de recebimento.

Se o HU-UFPI/EBSERH falhar no relato de Informações de Segurança para Takeda dentro de um (1) dia útil conforme exigido neste contrato, ou de outra forma não cumprir qualquer requisito desta Seção, o HU-UFPI/EBSERH deverá fornecer à Takeda a documentação de não conformidade, incluindo detalhes da causa raiz da não conformidade e ações corretiva e preventiva que são requeridas para remediar e/ou prevenir futuras recorrências.

O HU-UFPI/EBSERH concorda em usar esforços comercialmente razoáveis para obter qualquer informação de acompanhamento necessário, conforme requerido pela Takeda.

- **“Reconciliação”**. Ao final de cada programa, o HU-UFPI/EBSERH deve enviar para Takeda uma lista tabulada de Informações de Segurança recebidas pelo programa, ou uma declaração que as Informações de Segurança não foram recebidas, que a Takeda deve usar para confirmar que todas as Informações de Segurança foram precisamente reportadas para Takeda. Não obstante o exposto acima, para qualquer programa em andamento, o HU-UFPI/EBSERH pode enviar à Takeda uma lista tabulada de todas as Informações de Segurança recebidas ou uma declaração que nenhuma Informação de Segurança foi recebida não menos frequente que semestralmente. Atividades de reconciliação em andamento devem ser determinadas com base no volume de Informações de Segurança recebidas. O HU-UFPI/EBSERH

deve corrigir qualquer discrepância imediatamente após a descoberta. O HU-UFPI/EBSERH deve aplicar um número único de identificação para cada relato individual para propósitos de reconciliação.

- **“Integridade dos Dados”**. O HU-UFPI/EBSERH deve assegurar que procedimentos apropriados, processos e sistemas computadorizados controlados estejam em vigor para manter a integridade de todos os dados de Informações de Segurança. O HU-UFPI/EBSERH deve coletar e lidar com todos esses dados de uma maneira que preserve a integridade dos dados em todo seu ciclo de vida. Em geral, o HU-UFPI/EBSERH deve ser capaz de demonstrar que todos esses dados e metadados associados são atribuíveis, legíveis, contemporâneos, originais e precisos.
- **“Auditoria de Farmacovigilância”**. A Takeda tem o direito, a seu próprio custo, de auditar os sistemas e registros do HU-UFPI/EBSERH relacionados ao cumprimento com os requerimentos da seção de Relatos de Farmacovigilância. O HU-UFPI/EBSERH irá fornecer ao auditor da Takeda acesso aos sistemas e instalações, procedimentos e registros para cada auditoria, e deverá disponibilizar pessoal relevante para auditoria. A Takeda irá fornecer ao HU-UFPI/EBSERH uma notificação por escrito para cada auditoria com ao menos trinta (30) dias de antecedência a menos que seja uma auditoria por causa de risco identificado. O HU-UFPI/EBSERH deve cooperar com a Takeda conforme necessário para resolver achados de auditoria e observações, e deve exercer boa-fé para implementar prontamente quaisquer ações corretivas.
- **“Confidencialidade da Informação de Segurança”**. Toda Informação de Segurança coletada pelo HU-UFPI/EBSERH, com exceção de informação de conhecimento público, deve ser tratada como Informação Confidencial, a qual pode ser divulgada apenas conforme permitido na seção de Confidencialidade deste Contrato.
- **“Treinamento de Pessoal”**. O HU-UFPI/EBSERH deve contratar indivíduos com habilidades, experiência e treinamento necessário para executar as obrigações deste Contrato. O HU-UFPI/EBSERH deve garantir que cada indivíduo que executar o serviço seja devidamente treinado sobre os requisitos desta seção (incluindo treinamento anual de reciclagem). O HU-UFPI/EBSERH deve documentar e manter registros de conclusão de treinamento de maneira apropriada, e deve disponibilizar tais registros para Takeda mediante solicitação, inclusive para qualquer auditoria e inspeções regulatórias. Quando solicitado pela Takeda, o HU-UFPI/EBSERH avaliar a efetividade do Treinamento de Farmacovigilância da Takeda, aplicando os padrões de avaliação conforme acordado por escrito entre as partes, e irá fornecer um relatório de tal avaliação em um formato solicitado pela Takeda.
- **“Retenção de Registro”**. O HU-UFPI/EBSERH deve manter e reter toda informação e registros recebidos ou criar uma conexão com qualquer Informação de Segurança por no mínimo de 10 anos após o Programa aplicável tenha terminado.

FILIAL HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS

AVISO DE LICITAÇÃO
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 40/2023 - UASG 155907

Nº Processo: 23534007976202385. Objeto: Registro de preços referente a aquisição de equipamentos e materiais de informática e outros para dar suporte e manutenção a infraestrutura e operação dos serviços de TI, na rede ótica de dados, computadores e sistema de telefonia IP, e suporte as atividades da Gerência de Ensino Pesquisa e Extensão do HUPES/EBSERH.. Total de Itens Licitados: 15. Edital: 20/02/2024 das 08h00 às 12h00 e das 14h00 às 17h00. Endereço: Rua Doutor Augusto Viana, S/n, Canela, - Salvador/BA ou <https://www.gov.br/compras/edital/155907-5-00040-2023>. Entrega das Propostas: a partir de 20/02/2024 às 08h00 no site www.gov.br/compras. Abertura das Propostas: 04/03/2024 às 09h00 no site www.gov.br/compras. Informações Gerais: .

RODRIGO MACHADO SANTOS
Gerente Administrativo do Hupes - Filial da Ebserh

(SIASGnet - 16/02/2024) 155907-26443-2024NE800673

FILIAL HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PROFESSOR POLYDORO ERNANI DE SÃO THIAGO

EXTRATO DE CONTRATO Nº 2/2024 - UASG 155913

Nº Processo: 23820.005342/2022-81. Pregão Nº 183/2023. Contratante: HOSPITAL UNIVERSITARIO DA UFSC. Contratado: 06.075.854/0001-13 - PRO-SIGMA SERVICOS DE PROTECAO RADIOLOGICA E FISICA MEDICA LTDA. Objeto: Contratação de empresa especializada para prestação de serviço contínuo de controle de qualidade, levantamento radiométrico e teste de radiação de fuga para equipamentos, ambientes e acessórios de radiologia diagnóstica e intervencionista do hu ufsc/ebserh. Fundamento Legal: LEI 14.133/2021 - Artigo: 28 - Inciso: I. Vigência: 23/02/2024 a 23/02/2025. Valor Total: R\$ 91.865,00. Data de Assinatura: 16/02/2024.

(COMPRASNET 4.0 - 19/02/2024).

EXTRATO DE RESCISÃO DO CONTRATO Nº 83/2019 - UASG 155913

Nº Processo: 23080.019713/2017-56. Contratante: HOSPITAL UNIVERSITARIO DA UFSC. Contratado: 06.075.854/0001-13 - PRO-SIGMA SERVICOS DE PROTECAO RADIOLOGICA E FISICA MEDICA LTDA. Objeto: O presente termo tem como objeto a rescisão amigável do contrato nº 083/2019, por implemento de condição resolutive prevista na cláusula primeira do sexto termo aditivo e nos termos dos artigos 78 e 79, da lei nº 8.666/93, e com as consequências indicadas no artigo 80 da mesma lei.. Fundamento Legal: . Data de Rescisão: 22/02/2024.

(COMPRASNET 4.0 - 19/02/2024).

SUPERINTENDÊNCIA DA EMPRESA BRASILEIRA DE SERVIÇOS HOSPITALARES NO ESTADO DO PIAUÍ

EXTRATO DE CONVÊNIO Nº 2/2024 - UASG 155008

Nº Processo: 23524.024231/2023-08. Não se Aplica Nº 0/. Contratante: HOSPITAL UNIVERSITARIO DO PIAUI. Contratado: 11.635.171/0001-03 - TAKEDA DISTRIBUIDORA LTDA.. Objeto: O objeto do presente convênio é possibilitar a utilização do medicamento entyvio® ("medicamento") em pacientes que receberam prescrição, através do HU-UFPI/EBSERH, e que sejam inscritos e aprovados no programa de acesso ao paciente - PAP desenvolvido pela TAKEDA. Fundamento Legal: NÃO SE APLICA. Vigência: 15/02/2024 a 15/02/2026. Valor Total: R\$ 0,00. Data de Assinatura: 15/02/2024.

(COMPRASNET 4.0 - 19/02/2024).

HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

EXTRATO DE DISPENSA DE LICITAÇÃO

Processo nº 154277 SEI HCPA-23092.001065/2024-71- PROTESES DE MAMA FORMATO ANATOMICO A DE 351-400ML. Contratado: SILIMPLANT COMÉRCIO DE MATERIAL MÉDICO-CIRÚRGICO LTDA CNPJ: 32251322000108 R\$ 2.760,00. Fundamento Legal: Art. 29, Inciso XV, Lei 13.303/16 e no art. 130, XV, do Regimento Interno de Licitações e Contratos do HCPA. Fonte: 1002000000 Natureza da Despesa: 349030 Programa de trabalho: 103025018858500439999. Nota de Empenho: 2024NE505140 15/02/2024. Autorização: 16/02/2024 por Luana Baptista Rodrigues Pires- Chefe Serviço de Compras. Ratificação: 16/02/2024 por Simone Dalla Pozza Mahmud-Coordenadora de Suprimentos.

Processo nº 154170 SEI HCPA-23092.000319/2024-34- PLACA EM TREVO 4.5MM INCLUI PARAFUSOS. Contratado: PORTOMED COMÉRCIO DE MATERIAIS ORTOPÉDICOS LTDA CNPJ: 3992299000104 R\$ 993,75. Fundamento Legal: Art. 29, Inciso XV, Lei 13.303/16 e no art. 130, XV, do Regimento Interno de Licitações e Contratos do HCPA. Fonte: 1002000000 Natureza da Despesa: 349030 Programa de trabalho: 103025018858500439999. Nota de Empenho: 2024NE505147 16/02/2024. Autorização: 16/02/2024 por Luana Baptista Rodrigues Pires- Chefe Serviço de Compras. Ratificação: 16/02/2024 por Simone Dalla Pozza Mahmud-Coordenadora de Suprimentos.

Processo nº 154384 SEI HCPA-23092.001745/2024-95- LUVAS DE PROCEDIMENTO EM LATEX TAMANHO P COM PO DESCARTAVEL

DIRETORIA DE PROGRAMAS E BOLSAS NO PAÍS

EXTRATO DE CONCESSÃO DE AUXÍLIO FINANCEIRO A PESQUISADORES

Termo de Concessão e Aceitação de Apoio Financeiro - Concedente: CAPES CNPJ: 00.889.834/0001-08 - Objetivo: Concessão de Auxílio Financeiro a Pesquisadores - Signatários - pela CAPES: LAERTE GUIMARAES FERREIRA JUNIOR - DIRETOR DE PROGRAMAS E BOLSAS NO PAIS e pelo beneficiário (a).

Beneficiário (a)	CPF	Processo	Programa	Valor R\$	Vigência	Nota de Empenho
RODRIGO DE FREITAS BUENO	XXX.076.278-XX	88881.936678/2024-01	PDPG-CONSOLIDACAO-3-4 1291/2024	25.000,00	DE: 16/02/2024 PARA: 28/02/2027	2024NE000145 (C)
FLAVIA DA FONSECA FEITOSA	XXX.892.989-XX	88881.930467/2023-01	PDPG-CONSOLIDACAO-3-4 1292/2024	25.000,00	DE: 16/02/2024 PARA: 28/02/2027	2023NE006792 (C)
JOAO COSTALONGA	XXX.037.537-XX	88881.909402/2023-01	PRAPG 1293/2024	80.000,00	DE: 16/02/2024 PARA: 31/10/2028	2023NE006495 (I) 2023NE006325 (C)

Contratado: SOMA/RS PRODUTOS HOSPITALARES LTDA CNPJ: 6294126000100 R\$ 44.700,00. Fundamento Legal: Art. 29, Inciso XV, Lei 13.303/16 e no art. 130, XV, do Regimento Interno de Licitações e Contratos do HCPA. Fonte: 1002000000 Natureza da Despesa: 349030 Programa de trabalho: 103025018858500439999. Nota de Empenho: 2024NE505154 16/02/2024. Autorização: 16/02/2024 por Simone Dalla Pozza Mahmud-Coordenadora de Suprimentos. Ratificação: 19/02/2024 por Jorge Luis Bajerski - Diretor Administrativo.

Processo nº 154392 SEI HCPA-23092.001920/2024-44- MÁSCARAS PARA ANESTESIA TRANSPARENTE Nº 2 E 4. Contratado: LUMIAR HEALTH BUILDERS EQUIP HOSP LTDA CNPJ: 5652247001269 R\$ 960,00. Fundamento Legal: Art. 29, Inciso XV, Lei 13.303/16 e no art. 130, XV, do Regimento Interno de Licitações e Contratos do HCPA. Fonte: 1002000000 Natureza da Despesa: 349030 Programa de trabalho: 103025018858500439999. Nota de Empenho: 2024NE505163 19/02/2024. Autorização: 19/02/2024 por Luana Baptista Rodrigues Pires- Chefe Serviço de Compras. Ratificação: 19/02/2024 por Simone Dalla Pozza Mahmud-Coordenadora de Suprimentos.

Processo nº 154389 SEI HCPA-23092.001728/2024-58- MEDICAMENTOS SILDENAFILA E PROPRANOLOL. Contratado: DIMED S/A - DISTRIBUIDORA DE MEDICAMENTOS CNPJ: 92665611032290 R\$ 589,40. Fundamento Legal: Art. 29, Inciso XV, Lei 13.303/16 e no art. 130, XV, do Regimento Interno de Licitações e Contratos do HCPA. Fonte: 1002000000 Natureza da Despesa: 349030 Programa de trabalho: 103025018858500439999. Nota de Empenho: 2024NE505165 19/02/2024. Autorização: 19/02/2024 por Luana Baptista Rodrigues Pires- Chefe Serviço de Compras. Ratificação: 19/02/2024 por Simone Dalla Pozza Mahmud-Coordenadora de Suprimentos.

AVISO DE LICITAÇÃO
PREGÃO ELETRÔNICO Nº 83/2024

Aquisição de Insumos para Faciemulsificação, com Aquisição de Equipamento - Contrato. Data e Horário de Abertura da Proposta: dia 04/03/2024, às 09:00 horas. Data e Horário de Disputa: dia 04/03/2024, às 10:00 horas.

A licitação acima está disponível no endereço www.hcpa.edu.br - link licitações

Porto Alegre, 19 de fevereiro de 2024.
MARCUS MANKE OLIVEIRA
Coordenador da Comissão de Licitações

FUNDAÇÃO COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR

EDITAL
EDITAL CONJUNTO Nº 23/2023 - RESULTADO PRELIMINAR

PROGRAMA NACIONAL DE FOMENTO À EQUIDADE NA FORMAÇÃO DE PROFESSORES DA EDUCAÇÃO BÁSICA - PARFOR EQUIDADE. Processo nº 23038.005216/2023-34.

A COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES), instituída como Fundação Pública, no cumprimento das atribuições conferidas pela Lei nº 8.405, de 9 de janeiro de 1992, e pelo Estatuto aprovado pelo Decreto nº 11.238, de 18 de outubro de 2022, inscrita no CNPJ sob nº 00.889.834/001-08, com sede no Setor Bancário Norte, Quadra 2, Lote 6, Bloco L, Brasília, DF, CEP: 70.040-020, por meio de sua Presidente, no uso de suas atribuições, torna pública o resultado preliminar do Edital Conjunto nº 23/2023, publicado no Diário Oficial da União de 22/09/2023, Edição 182, Seção 3, pág. 76.

O resultado preliminar está disponível no site da CAPES <https://www.gov.br/capes/pt-br>

DENISE PIRES DE CARVALHO

EDITAL
EDITAL Nº 35/2023 - PRORROGAÇÃO

Programa CÁTEDRA BRASIL NA UNIVERSIDADE DE SALAMANCA E DE PROFESSOR VISITANTE DA UNIVERSIDADE DE SALAMANCA- 2023. Processo nº 23038.007390/2023-11.

A PRESIDENTE DA COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR (CAPES), Fundação Pública, inscrita no CNPJ nº 00.889.834/0001-08, no cumprimento das atribuições conferidas pela Lei no 8.405, de 9 de janeiro de 1992 e pelo Estatuto aprovado pelo Decreto no 11.238, de 18 de outubro de 2022, torna pública a prorrogação das inscrições do Edital 35/2023 do Programa Cátedra Brasil na Universidade de Salamanca e de Professor Visitante da Universidade de Salamanca - 2023, publicado no Diário Oficial da União de 12 de dezembro de 2023, seção 3, página 79.

O Edital completo está disponível no site da CAPES <https://www.gov.br/capes/pt-br>

DENISE PIRES DE CARVALHO

