

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – vedolizumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5608161	Entyvio	1 Frasco para injetáveis, contendo 300 mg de vedolizumab, pó para concentrado para solução para perfusão, doseado a 60 mg/ml após reconstituição	*	*	Takeda Pharma A/S

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 15/02/2018

Data de autorização de utilização: 10/11/2017

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.3 Imunomoduladores

Código ATC: L04AA Selective immunosuppressants

Indicações Terapêuticas constantes do RCM:

Colite ulcerosa

Entyvio é indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF α).

Doença de Crohn

Entyvio é indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa (TNF α).

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação: todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida: todas as indicações para as quais foi solicitada avaliação (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o Infomed.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O vedolizumab no tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ou doença de Crohn ativa moderada a grave “que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do fator de necrose

tumoral alfa (TNF α)” foi sugestivo de equivalência terapêutica face ao comparador infliximab.

O tratamento com o medicamento Entyvio apresenta custos inferiores ao do comparador selecionado e, portanto, vantagem económica versus essa alternativa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

Vedolizumab é um medicamento biológico imunossupressor seletivo do intestino. Trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado que se liga especificamente à integrina $\alpha 4\beta 7$, que é preferencialmente expressa em linfócitos T adjuvantes alojados no intestino. Ao ligar-se à $\alpha 4\beta 7$ em determinados linfócitos, vedolizumab inibe a adesão destas células à molécula-1 de adesão da célula de adressina mucosal (MAdCAM-1), mas não da molécula-1 de adesão da célula vascular (VCAM-1). A MAdCAM-1 é principalmente expressa nas células endoteliais do intestino e desempenha um papel crítico no alojamento de linfócitos T em tecidos do trato gastrointestinal. O vedolizumab 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 num subconjunto discreto de linfócitos auxiliares T de memória que migram, preferencialmente, para o trato gastrointestinal (GI) e causam uma inflamação característica de colite ulcerosa e doença de Crohn, sendo ambas condições inflamatórias crónicas imunologicamente mediadas do trato GI. O vedolizumab reduz a inflamação gastrointestinal em doentes com colite ulcerosa. A inibição da interação da $\alpha 4\beta 7$ com MAdCAM-1 devido ao vedolizumab previne a transmigração de linfócitos auxiliares T de memória alojados no intestino através do endotélio vascular para o tecido parenquimatoso em primatas não humanos, e induz uma elevação reversível de 3 vezes destas células no sangue periférico. O precursor murino de vedolizumab aliviou a inflamação gastrointestinal em saguins-cabeça-de-algodão com colite, um modelo de colite ulcerosa.

Em indivíduos saudáveis, doentes com colite ulcerosa ou doentes com doença de Crohn, o vedolizumab não eleva a contagem de neutrófilos, basófilos, eosinófilos, linfócitos B e linfócitos T citotóxicos, total de linfócitos T auxiliares de memória, monócitos ou células assassinas naturais, no sangue periférico, não tendo sido observada qualquer leucocitose. O vedolizumab não afetou a vigilância imunológica e a inflamação do sistema nervoso central na encefalomielite autoimune experimental em primatas não humanos, um modelo de esclerose múltipla. O vedolizumab não afetou as respostas imunológicas ao complexo antigénico na derme e no músculo. Por outro lado, o vedolizumab inibiu uma resposta imunológica a um complexo antigénico gastrointestinal em voluntários humanos saudáveis.

	Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed .																										
Comparador selecionado	Infliximab, em frasco com 100 mg de pó para concentrado para solução para perfusão endovenosa.																										
	<p>Equivalência terapêutica</p> <p>A eficácia e segurança de vedolizumab para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave (pontuação Mayo entre 6 e 12 com uma sub-pontuação endoscópica ≥ 2) foram demonstradas num estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo, à semana 6 e 52 (GEMINI I). Os doentes selecionados não tinham tido sucesso em pelo menos uma terapêutica convencional, incluindo corticosteróides, imunorreguladores e/ou o antagonista TNFα infliximab (incluindo os não respondedores primários). Foi permitida a administração concomitante de doses estáveis de aminsalicilatos, corticosteróides e/ou imunorreguladores orais.</p> <p>Tabela 3. Resultados da eficácia na Semana 52 do estudo GEMINI I</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parâmetro de avaliação</th> <th rowspan="2">Placebo N=126[†]</th> <th colspan="2">Vedolizumab</th> </tr> <tr> <th>A cada 8 semanas N=122</th> <th>Vedolizumab A cada 4 semanas N=125</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Remissão clínica</td> <td>16%</td> <td>42%[†]</td> <td>45%[†]</td> </tr> <tr> <td>Resposta clínica duradoura[†]</td> <td>24%</td> <td>57%[†]</td> <td>52%[†]</td> </tr> <tr> <td>Cicatrização da mucosa</td> <td>20%</td> <td>52%[†]</td> <td>56%[†]</td> </tr> <tr> <td>Remissão clínica duradoura[‡]</td> <td>9%</td> <td>20%[‡]</td> <td>24%[‡]</td> </tr> <tr> <td>Remissão clínica livre de corticosteroides[‡]</td> <td>14%</td> <td>31%[‡]</td> <td>45%[†]</td> </tr> </tbody> </table> <p>A eficácia e segurança de vedolizumab para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave (pontuação de 220 a 450 do Índice de Atividade de Doença de Crohn [CDAI]) foram avaliadas em dois estudos (GEMINI II e III). Os doentes selecionados não tinham tido sucesso em pelo menos uma terapêutica convencional, incluindo corticosteróides, imunorreguladores e/ou antagonistas TNFα. Foi permitida a administração concomitante por via oral de doses estáveis de corticosteróides, imunorreguladores e antibióticos. O estudo GEMINI II foi um estudo aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo.</p> <p>O estudo GEMINI III avaliou a eficácia e segurança do vedolizumab como terapêutica de indução em 416 doentes com doença de Crohn moderada a grave, com insucesso com a terapêutica de um antagonista TNFα. Não foi observada diferença estatisticamente</p>	Parâmetro de avaliação	Placebo N=126 [†]	Vedolizumab		A cada 8 semanas N=122	Vedolizumab A cada 4 semanas N=125	Remissão clínica	16%	42% [†]	45% [†]	Resposta clínica duradoura [†]	24%	57% [†]	52% [†]	Cicatrização da mucosa	20%	52% [†]	56% [†]	Remissão clínica duradoura [‡]	9%	20% [‡]	24% [‡]	Remissão clínica livre de corticosteroides [‡]	14%	31% [‡]	45% [†]
Parâmetro de avaliação	Placebo N=126 [†]			Vedolizumab																							
		A cada 8 semanas N=122	Vedolizumab A cada 4 semanas N=125																								
Remissão clínica	16%	42% [†]	45% [†]																								
Resposta clínica duradoura [†]	24%	57% [†]	52% [†]																								
Cicatrização da mucosa	20%	52% [†]	56% [†]																								
Remissão clínica duradoura [‡]	9%	20% [‡]	24% [‡]																								
Remissão clínica livre de corticosteroides [‡]	14%	31% [‡]	45% [†]																								

significativa entre o número de doentes em remissão clínica na semana 6 (terapêutica prévia com um antagonista TNF α versus o grupo placebo). No entanto, o vedolizumab estava associado a um número maior de doentes com remissão clínica na semana 10 (26,6% vs. 12,1%, P = 0,0012) e a resposta CDAI- 100 na semana 6 (39,2% vs. 22,3%; P = 0,0011).

Nos estudos GEMINI I e II agregados as reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos doentes foram náuseas, nasofaringite, infeção do trato respiratório superior, artralgia, pirexia, fadiga, cefaleias e tosse. Foram notificadas reações relacionadas com a perfusão em 4% dos doentes com vedolizumab.

O RCM do medicamento Entyvio® refere que “Ao longo de 52 semanas, 19% dos doentes tratados com vedolizumab apresentaram acontecimentos adversos graves em comparação com 13% dos doentes tratados com placebo. Taxas semelhantes de acontecimentos adversos foram observadas nos grupos de dosagem a cada oito e quatro semanas nos ensaios clínicos de Fase 3. A proporção de doentes que descontinuaram o tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 9% para doentes tratados com vedolizumab e 10% para doentes tratados com placebo. Nos estudos combinados GEMINI I e II, as reações adversas que ocorreram em $\geq 5\%$ dos doentes foram náuseas, nasofaringite, infeção do trato respiratório superior, artralgia, pirexia, fadiga, dor de cabeça e tosse. Foram notificadas reações relacionadas com a perfusão em 4% dos doentes que se encontravam a tomar vedolizumab.”

O RCM do infliximab refere que em relação à segurança, “A infeção do trato respiratório superior foi a reação adversa ao medicamento (RAM) notificada com maior frequência em ensaios clínicos, ocorrendo em 25,3 % dos doentes tratados com infliximab em comparação com 16,5 % dos doentes do grupo controlo. As RAMs mais graves associadas à utilização de antagonistas do TNF que têm sido notificadas para Remicade incluem a reativação do VHB, insuficiência cardíaca congestiva, infeções graves (incluindo sepsis, infeções oportunistas e tuberculose), doença do soro (reações de hipersensibilidade tardia), reações hematológicas, lúpus eritematoso sistémico/síndrome semelhante ao lúpus, doenças desmielinizantes, acontecimentos hepatobiliares, linfoma, HSTCL, leucemia, carcinoma de células Merkel, melanoma, neoplasias malignas pediátricas, sarcoidose/reação tipo sarcoide, abscesso intestinal ou perianal (na doença de Crohn) e reações graves à perfusão”.

“Nos estudos clínicos de Fase III, 18 % dos doentes tratados com infliximab em comparação com 5 % dos doentes que receberam placebo apresentaram uma reação relacionada com a perfusão”.

Ou seja, aparentemente o perfil de segurança será melhor para o vedolizumab.

Tabela 4. Resultados de eficácia nos estudos GEMINI II e III na Semana 6 e na Semana 10

Estudo	Parâmetro de avaliação	Placebo	Vedolizumab
Estudo GEMINI II			
Remissão clínica, Semana 6			
Geral			
		7% (n = 148)	15%* (n = 220)
	Terapêutica com antagonista(s) TNF α sem êxito	4% (n = 70)	11% (n = 105)
	Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF α	9% (n = 76)	17% (n = 109)
Resposta clínica otimizada, Semana 6			
Geral			
		26% (n = 148)	31% [†] (n = 220)
	Terapêutica com antagonista(s) TNF α sem êxito	23% (n = 70)	24% (n = 105)
	Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF α	30% (n = 76)	42% (n = 109)
Alteração da PCR no soro desde a linha de base à Semana 6, mediana ($\mu\text{g/mL}$)			
Geral [‡]			
		-0,5 (n = 147)	-0,9 (n = 220)
Estudo GEMINI III			
Remissão clínica, Semana 6			
Geral [‡]			
		12% (n = 207)	19% (n = 209)
	Terapêutica com antagonista(s) TNF α sem êxito [§]	12% (n = 157)	15% [§] (n = 158)
	Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF α	12% (n = 50)	31% (n = 51)
Remissão clínica, Semana 10			
Geral			
		13% (n = 207)	29% (n = 209)
	Terapêutica com antagonista(s) TNF α sem êxito ^{§†}	12% (n = 157)	27% (n = 158)
	Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF α	16% (n = 50)	35% (n = 51)
Remissão clínica sustentada [¶]			
Geral			
		8% (n = 207)	15% (n = 209)
	Terapêutica com antagonista(s) TNF α sem êxito ^{§†}	8% (n = 157)	12% (n = 158)
	Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF α	8% (n = 50)	26% (n = 51)
Resposta clínica otimizada, Semana 6			
Geral [^]			
		23% (n = 207)	39% (n = 209)
	Terapêutica com antagonista(s) TNF α sem êxito [†]	22% (n = 157)	39% (n = 158)
	Sem terapêutica anterior com antagonista(s) TNF α	24% (n = 50)	39% (n = 51)

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação

Medicamento em avaliação: 300 mg administrados por perfusão intravenosa às zero, duas e seis semanas e, a partir daí, a cada oito semanas.

Considerou-se um ano de tratamento.

Medicamento comparador:

Doença de Crohn ativa moderada a grave: “5 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por uma perfusão adicional de 5 mg/kg 2 semanas após a

	<p>primeira perfusão intravenosa.</p> <p><u>Colite ulcerosa</u>: “5 mg/kg administrado sob a forma de uma perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão, e em seguida, a intervalos de 8 semanas”.</p> <p>Considerou-se um ano de tratamento para comparação.</p>
Tipo de análise	Análise minimização de custos
Vantagem económica	<p>Procedeu-se a uma análise de minimização de custos entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada.</p> <p>Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Entyvio é inferior ao custo da terapêutica alternativa.</p>

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Entyvio
2. EPAR do medicamento Entyvio
3. Relatório de *Ling et al., 2014a: An Updated Systematic Literature Review and Network Meta-analysis in Crohn's Disease*, de setembro de 2014.
4. Relatório de *Ling et al., 2014b: An Updated Systematic Literature Review and Network Meta-analysis in Ulcerative Colitis*, de outubro de 2014.