

CATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 09/2017**

Vedolizumabe para o tratamento da Doença de Crohn

Belo Horizonte

Abril - 2017

Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.cates.org.br

UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS



UFMG

2017. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto dos Santos
Mestre em Medicamentos e
Assistência
Farmacêutica/UFMG
CCATES/UFMG

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Entyvio® (Vedolizumabe).

Indicação na bula: Tratamento de pacientes adultos com 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 (anti-TNF α).

Pergunta: Eficácia e segurança do vedolizumabe em pacientes com Doença de Crohn.

Evidências: Vedolizumabe foi melhor do que o placebo na população geral e no subgrupo de pacientes virgens de tratamento para os desfechos resposta clínica e remissão. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas para a remissão no subgrupo de pacientes com falha terapêutica ao anti-TNF α . Não houve diferenças estatisticamente significativas entre vedolizumabe e certolizumabe pegol para os desfechos resposta clínica e remissão quando avaliado a população geral e o subgrupo de pacientes virgens de tratamento ao anti-TNF α . Em relação à redução da cirurgia em pacientes com Doença de Crohn, não houve diferenças estatisticamente significantes entre vedolizumabe em comparação com placebo, adalimumabe, infliximabe e azatioprina. Não houve diferenças estatisticamente significantes para o perfil de segurança para vedolizumabe em comparação com placebo e certolizumabe.

Conclusões: Estudos de comparação direta que avaliem o uso de vedolizumabe em comparação com outros tratamentos para Doença de Crohn são necessários. Conclusões robustas podem ser limitadas devido à escassez de ensaios clínicos randomizados com vedolizumabe.

CONTEXTO

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal de origem não conhecida, caracterizada pelo acometimento focal, assimétrico e transmural de qualquer porção do tubo digestivo, da boca ao ânus. Apresenta-se sob três formas principais: inflamatória, fistulosa e fibroestenossante. Os segmentos do tubo digestivo mais acometidos são íleo, cólon e região perianal. Além das manifestações no sistema digestório, a DC pode ter manifestações extraintestinais, sendo as mais frequentes as oftalmológicas, as dermatológicas e as reumatológicas ⁽¹⁾.

1-População acometida:

Pacientes com Doença de Crohn.

2-Prevalência/Incidência:

A incidência de DC difere dependendo da região estudada. O Reino Unido, a América do Norte e a parte norte da Europa são as áreas com maior incidência ⁽²⁻⁴⁾. Um estudo dinamarquês de 1997 verificou que a taxa de incidência média para homens por 100.000 pessoas/ano aumentou de 3,3 em 1981-1984 para 4,1 em 1989-1992 ⁽⁵⁾. Para as mulheres na mesma área e nos mesmos intervalos de tempo, a taxa de incidência aumentou de 4,6 para 6,2. Observou-se um pico de incidência entre os jovens de 15 a 29 anos, com uma taxa de incidência entre homens e mulheres de 5,3 e 9,1, respectivamente. Outro estudo, realizado na Finlândia entre 2000 e 2007, revelou uma taxa de incidência global de 9,2 por 100.000 habitantes ⁽⁶⁾. A taxa de incidência em Minnesota nos Estados Unidos foi 5,7 casos por 100.000 pessoa/ano entre 1940 e 1993 ⁽⁴⁾. A prevalência de DC na Europa varia de menos de 10 a cerca de 150 por 100.000 habitantes ^(3,7). Uma prevalência ajustada de 133 por 100.000 foi encontrada em Minnesota, Estados Unidos em 1991 ⁽⁴⁾. Um estudo da Coreia do Sul indicou uma prevalência de 11,2 por 100.000 habitantes ⁽⁸⁾. Uma estimativa da prevalência na cidade de São Paulo encontrou 14,8 casos por 100.000 habitantes ⁽⁹⁾.

3-Curso da doença:

Os sintomas de DC são heterogêneos, mas geralmente incluem dor abdominal, perda de peso e diarreia crônica. Estes sintomas devem levantar a suspeita de DC, especialmente em pacientes jovens. Sintomas sistêmicos de mal-estar, anorexia ou febre são comuns ⁽¹⁰⁾.

A DC não é curável clínica ou cirurgicamente, e sua história natural é marcada por agudizações e remissões. A diferenciação entre doença ativa e em remissão pode ser feita com base no Índice de Harvey-Bradshaw (IHB) ⁽¹¹⁾.

A DC pode ser categorizada da seguinte forma ⁽¹²⁾:

- Pacientes em remissão sintomática: sem sintomas (IHB igual ou inferior a 4) e sem uso de corticosteroide.
- Pacientes corticodependentes: necessitam de corticosteroide para permanecerem assintomáticos, não sendo considerados em remissão, devido ao risco de toxicidade do tratamento prolongado.
- Pacientes com doença leve a moderada (IHB igual a 5, 6 ou 7): costumam ser atendidos ambulatorialmente, toleram bem a alimentação, estão bem hidratados, não apresentam perda de peso superior a 10%, sinais de toxicidade, massas dolorosas à palpação ou sinais de obstrução intestinal.
- Pacientes com doença moderada a grave (IHB igual ou superior a 8): usualmente estão com o estado geral bastante comprometido e apresentam ainda um ou mais dos seguintes sintomas, febre, perda de peso, dor abdominal acentuada, anemia ou diarreia frequente (3-4 evacuações ou mais por dia).
- Pacientes com manifestações graves/fulminantes: usualmente têm IHB superior a 8, não alcançaram sucesso com o tratamento ambulatorial ou apresentam febre alta, vômitos persistentes, sinais obstrutivos intestinais, sinais de caquexia, sinais de irritação peritoneal ou com abscessos intra-abdominais.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1-Nome da tecnologia: Entyvio®

2-Princípio ativo: Vedolizumabe

3-Registro na ANVISA:

Sim, para esta indicação. Registro: 106390271. Validade: 05/2020. Citar:

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.
- 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 ⁽¹³⁾.

4-Registro em outras agências internacionais:

a) FDA

Sim Não

Indicação:

- Pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes a um antagonista do fator de necrose tumoral ou imunomodulador; ou resposta inadequada, intolerância ou dependência aos corticosteroides.
- Pacientes adultos com doença de crohn moderada a grave na fase ativa que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a um antagonista do fator de necrose tumoral ou imunomodulador; ou resposta inadequada, intolerância ou dependência aos corticosteroides ⁽¹⁴⁾.

a) EMA

Sim Não

Indicação:

- Tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância à terapia convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa.
- Tratamento de pacientes adultos com doença de crohn moderada a grave na fase ativa que tenham uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a terapia convencional ou a um antagonista do fator de necrose tumoral alfa ⁽¹⁵⁾.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

O plano de manejo de um paciente com DC deve levar em conta a atividade, o local e o comportamento da doença e deve ser sempre discutido com o paciente. A escolha apropriada do medicamento é influenciada por vários fatores: o equilíbrio entre a eficácia do medicamento e os potenciais eventos adversos, a resposta anterior ao tratamento (especialmente quando se considera o tratamento de uma recaída, ou tratamento para a doença esteroide dependente ou refratária a esteroides), e a presença de manifestações ou complicações extra intestinais ⁽¹⁰⁾.

O objetivo terapêutico deve ser induzir remissão clínica para cada paciente, mas mesmo no diagnóstico é essencial ter em mente como a remissão será mantida após a terapia de indução médica. Na prática clínica, comumente é utilizada uma abordagem "step-up" em que ocorre a adição de terapias se a primeira linha ou abordagens menos tóxicas não forem bem sucedidas em um período apropriado. No entanto, um tratamento decisivo com um agente potente (abordagem "top down") numa fase inicial pode ser preferida pelo paciente que sofre sintomas de doença ativa. Uma vez que a evidência de atividade na indução foi claramente demonstrada tanto para esteroides como para estratégias baseadas em anti-TNF α , a escolha do agente de indução depende da atividade, extensão, localização e comportamento de doença. Uma abordagem acelerada de step-up tornou-se uma prática atual. Isto significa aceleração rápida das estratégias terapêuticas, se não for observada resposta adequada dentro do prazo esperado ⁽¹⁰⁾.

As classes dos medicamentos que podem ser utilizadas no tratamento da DC são ⁽¹⁰⁾.

- Aminosalicilatos (sulfassalazina, mesalazina)
- Antibióticos (metronidazol, ciprofloxacino, rifaximina)
- Corticosteroides (budesonida, prednisolona)

- Anti-TNF α (infliximabe, adalimumabe, certolizumabe)
- Terapia anti-adesão (vedolizumabe, natalizumabe)
- Outras terapias biológicas (ustequinumabe)
- Tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina)
- Metotrexato
- Outros imunomoduladores (ciclosporina, tacrolimus)

Em alguns casos tratamento cirúrgico pode ser indicado ⁽¹⁶⁾.

2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):

Sim

Não

3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):

A dose diária definida (DDD) para o vedolizumabe na Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 5,4 mg ⁽¹⁷⁾. De acordo com a bula do fabricante do produto, a dose recomendada é 300 mg de vedolizumabe, administrada por infusão intravenosa nas semanas 0, 2 e 6 e depois a cada oito semanas ⁽¹³⁾. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 13 de março de 2017, considerando o ICMS de 0% (imposto desonerado) e 18%.

Tabela 1. Preço estimado do tratamento com vedolizumabe (Entyvio®).

ICMS	Apresentação	Indução	Preço indução	Manutenção	Preço manutenção
0%	300 miligramas de pó liofilizado injetável	3 frascos	R\$ 26.412,69	1 frasco	R\$ 8.804,23
18%	300	3	R\$	1 frasco	R\$ 11.032,67

miligramas de frascos 33.098,01
pó liofilizado
injetável

Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG.

4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos): Não se aplica

5-Principal objetivo do tratamento:

Marque as opções que julgar necessário

- Cura da doença
- Redução de surtos
- Estabilização do paciente
- Manutenção do tratamento de uma condição crônica
- Outros:

BUSCA DE EVIDÊNCIAS

Data da busca (1): 20/03/2017

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Vedolizumabe é eficaz e seguro para o tratamento da Doença de Crohn?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 20/03/2017

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Vedolizumabe é eficaz e seguro para o tratamento da Doença de Crohn?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Foram incluídas três revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram a eficácia e a segurança do vedolizumabe em comparação com placebo, anti-TNF α ou azatioprina.

Mao et al. (2017) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia comparativa de azatioprina, adalimumabe, infliximabe e vedolizumabe na redução de hospitalização e cirurgia no tratamento da DC e da colite ulcerativa (CU) moderada a grave. Foram identificados sete ensaios clínicos randomizados (5 DC, 2 CU) comparando três biológicos e um imunomodulador com placebo. Cinco ensaios em pacientes com DC foram incluídos na metanálise, dois com infliximabe, um com azatioprina, um com adalimumabe e um com vedolizumabe. O estudo com adalimumabe incluiu tanto os pacientes expostos como os virgens de tratamento anti-TNF α , enquanto que os outros quatro incluíram pacientes virgens de tratamento anti-TNF α . Na avaliação da eficácia para a DC, adalimumabe e infliximabe reduziram significativamente a

hospitalização em comparação com o placebo e azatioprina. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre adalimumabe e infliximabe para a hospitalização. O estudo incluído para vedolizumabe não avaliou hospitalização. Adalimumabe e infliximabe reduziram significativamente a cirurgia em comparação com o placebo. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre vedolizumabe em comparação com o placebo, adalimumabe, infliximabe e azatioprina para o desfecho cirurgia. Os anti-TNF α foram eficazes na redução das chances de hospitalização e de cirurgia para o tratamento de DC e CU. A azatioprina e o vedolizumabe não foram associados a uma melhora semelhante, mas conclusões robustas podem ser limitadas devido à escassez de ensaios clínicos randomizados ⁽¹⁸⁾.

Kawalec et al. (2016) realizaram uma revisão sistemática para comparar a eficácia e a segurança de vedolizumabe e certolizumabe pegol em pacientes com DC moderada a grave. Oito ensaios clínicos randomizados foram identificados e quatro foram homogêneos o suficiente para serem incluídos na comparação indireta da fase de indução do tratamento. A comparação para a fase de manutenção não foi conduzida devido a durações variáveis dos períodos de acompanhamento. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na resposta clínica (risco relativo [RR] 1,23, intervalo de confiança de 95% [IC] 0,81-1,88) ou remissão (RR 1,35, IC95% 0,89-2,07) entre o vedolizumabe e o certolizumabe pegol na população global. Similarmente, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na resposta clínica e na remissão na análise de subgrupos para pacientes virgens de tratamento anti-TNF α (RR 1,10, IC 95% 0,72-1,66 e RR 1,98, IC 95% 0,95-4,11, respectivamente). Além disso, não houve diferenças estatisticamente significativas nos perfis de segurança. Esta análise de comparação indireta não demonstrou diferenças estatisticamente significativas para eficácia e segurança entre vedolizumabe e certolizumabe pegol ⁽¹⁹⁾.

Mocko et al. (2015) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise para avaliar a eficácia e a segurança do vedolizumabe para o tratamento da DC. Dois ensaios clínicos randomizados (ECR) foram incluídos em uma meta-análise para a

fase de indução da terapia: GEMINI II e GEMINI III. A resposta clínica foi significativamente maior nos pacientes que receberam vedolizumabe comparado ao placebo na população geral (risco benefício (RB) = 1,48; $p = 0,0006$) e nos dois subgrupos analisados: pacientes com falha ao tratamento com anti-TNF α (RB = 1,51; $P = 0,006$) e os pacientes virgens de tratamento anti-TNF α (RB = 1,41; $p = 0,001$). A remissão clínica na população em geral e na subpopulação de pacientes virgens de tratamento anti-TNF α foi significativamente maior nos pacientes que receberam vedolizumabe em comparação com placebo (RB = 1,77; $p = 0,003$; RB = 2,29; $p = 0,0004$, respectivamente). A meta-análise de eventos adversos, eventos adversos graves e infecções graves revelou que o vedolizumabe foi tão seguro quanto o placebo na fase de indução da terapia. A resposta clínica foi significativamente maior nos pacientes que receberam vedolizumabe na população geral e em ambos os subgrupos analisados dos pacientes. A remissão clínica na população geral e na subpopulação de pacientes virgens de tratamento anti-TNF α foi significativamente maior para o vedolizumabe, mas não foram observadas diferenças significativas no subgrupo de pacientes com falha terapêutica ao anti-TNF α ⁽²⁰⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

O tratamento da DC é complexo, exigindo habilidades clínicas e cirúrgicas em algumas situações. O tratamento clínico é feito com aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos e imunossupressores e objetiva indução da remissão clínica, melhora da qualidade de vida e, após, manutenção da remissão ⁽²¹⁾.

O tratamento da DC é definido segundo a localização da doença, o grau de atividade e as complicações. As opções são individualizadas de acordo com a resposta sintomática e a tolerância ao tratamento. Sulfassalazina, mesalazina e antibióticos não têm ação uniforme ao longo do trato gastrointestinal, enquanto corticosteroides, imunossupressores e terapias anti-TNF α parecem ter uma ação mais constante em todos os segmentos gastrointestinais ⁽²¹⁾.

De acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas da Doença de Crohn ⁽²¹⁾, os medicamentos disponíveis para o tratamento são:

- Sulfassalazina: comprimido de 500 mg
- Mesalazina: comprimido de 400, 500 e 800 mg
- Hidrocortisona: solução injetável de 100 e 500 mg
- Prednisona: comprimido de 5 e 20 mg
- Metilprednisolona: solução injetável 500 mg
- Metronidazol: comprimido de 250 e 400 mg
- Ciprofloxacino: comprimido de 500 mg
- Azatioprina: comprimido de 50 mg
- Metotrexato: solução injetável de 50 mg
- Ciclosporina: ampola de 50 mg/mL
- Infliximabe: frasco-ampola com 100 mg
- Adalimumabe: seringas pré-preenchidas com 40 mg
- Alopurinol: comprimidos de 100 e 300 mg

Os procedimentos disponíveis para DC no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) são ⁽²²⁾:

CID K50.0 Doença de Crohn do intestino delgado

- 03.03.07.009-9 TRATAMENTO DE ENTERITES E COLITES NAO INFECCIOSAS
- 04.07.02.017-9 ENTERECTOMIA
- 04.07.02.020-9 ENTEROTOMIA E/OU ENTERORRAFIA C/ SUTURA / RESSECCAO (QUALQUER SEGMENTO)
- 04.07.02.024-1 FECHAMENTO DE ENTEROSTOMIA (QUALQUER SEGMENTO)

CID K50.1 Doença de Crohn do intestino grosso

- 03.03.07.009-9 TRATAMENTO DE ENTERITES E COLITES NAO INFECCIOSAS
- 04.07.02.025-0 FECHAMENTO DE FISTULA DE COLON

CID K50.8 Outra forma de doença de Crohn

- 03.03.07.009-9 TRATAMENTO DE ENTERITES E COLITES NAO INFECCIOSAS

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

CADTH ⁽²³⁾

Em 2016, o Comitê de Especialistas do Canadá recomendou que o vedolizumabe seja reembolsado para o tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave na fase ativa, se forem cumpridos os seguintes critérios clínicos e condições:

Critério clínico:

- O tratamento com vedolizumabe deve ser descontinuado se uma resposta clínica não for atingida antes da administração de uma quarta dose do medicamento.

Condição:

- O custo do tratamento com vedolizumabe não deve exceder o custo da alternativa menos onerosa do tratamento biológico.
- Os pacientes tratados com vedolizumabe devem estar sob os cuidados de um médico especialista com experiência no diagnóstico e tratamento da DC.

NICE ⁽²⁴⁾

O NICE recomenda o vedolizumabe como uma opção para tratar a Doença de Crohn moderada a grave na fase ativa somente se:

- Houve falha terapêutica a um anti-TNF α (ou seja, a doença respondeu inadequadamente ou houve perda de resposta ao tratamento);
- O anti-TNF α não pode ser tolerado ou é contraindicado.

Vedolizumabe é recomendado apenas se a empresa fornecer o desconto acordado no regime de acesso do paciente.

O Comitê considerou que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para o vedolizumabe em comparação com o tratamento convencional não biológico em pessoas em que o tratamento com anti-TNF α falhou, estava dentro do intervalo que normalmente seria considerado custo efetivo pelo sistema de saúde (isto é, £ 20.000-30.000 por ano de vida ganhos ajustados pela qualidade [QALY]). Concluiu que o vedolizumabe deve ser recomendado para pessoas nas quais o tratamento com anti-TNF α falhou. No entanto, se o tratamento durar mais de 1 ano, as pessoas que recebem devem ser reavaliadas em 12 meses e, em seguida, pelo menos uma vez por ano para ver se a continuação do tratamento é justificada.

O Comitê considerou a elevada necessidade clínica não satisfeita em pessoas para as quais os anti-TNF α estavam contraindicados ou não foram tolerados e concluiu que era razoável prescrever o vedolizumabe para este grupo.

O Comitê concluiu que o vedolizumabe não foi custo-efetivo em comparação com os anti-TNF α para o tratamento da DC moderada a grave na fase ativa na população que não tinha utilizado um anti-TNF α anteriormente.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vedolizumabe foi aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um anti-TNF α . Vedolizumabe foi melhor do que o placebo na população geral e no subgrupo de pacientes virgens de tratamento para os desfechos resposta clínica e remissão. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas para a remissão no subgrupo de pacientes com falha terapêutica ao anti-TNF α . Não houve diferenças estatisticamente significativas entre vedolizumabe e certolizumabe pegol para os desfechos resposta clínica e remissão quando avaliado a população geral e o subgrupo de pacientes virgens de tratamento ao anti-TNF α . Em relação à redução da cirurgia em pacientes com DC, não houve diferenças estatisticamente significantes entre vedolizumabe em

comparação com placebo, adalimumabe, infliximabe e azatioprina. Não houve diferenças estatisticamente significantes para o perfil de segurança para vedolizumabe em comparação com placebo e certolizumabe. Conclusões robustas podem ser limitadas devido à escassez de ensaios clínicos randomizados com vedolizumabe. Estudos de comparação direta que avaliem o uso de vedolizumabe em comparação com outros tratamentos para DC são necessários.

REFERÊNCIAS

1. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ, Practice Parameters Committee of American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(2):465-83; quiz 4, 84.
2. Vind I, Riis L, Jess T, Knudsen E, Pedersen N, Elkjaer M, Bak Andersen I, Wewer V, Nørregaard P, Moesgaard F, Bendtsen F, Munkholm P. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1274-1282
3. Yapp TR, Stenson R, Thomas GA, Lawrie BW, Williams GT, Hawthorne AB. Crohn's disease incidence in Cardiff from 1930: an update for 1991-1995. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 907-911
4. Loftus EV, Silverstein MD, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR. Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology* 1998; 114: 1161-1168
5. Fonager K, Sørensen HT, Olsen J. Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 1003-1008
6. Jussila A, Virta LJ, Kautiainen H, Rekiaro M, Nieminen U, Färkkilä MA. Increasing incidence of inflammatory bowel Increasing incidence of inflammatory bowel diseases between 2000 and 2007: A nationwide register study in Finland. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 555-561
7. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, Vadan R, Goldis A, Balan G, Iacob S, Dobru D, Saftoiu A. Epidemiology of

- inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 1153-1159
8. Yang SK, Yun S, Kim JH, Park JY, Kim HY, Kim YH, Chang DK, Kim JS, Song IS, Park JB, Park ER, Kim KJ, Moon G, Yang SH. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 542-549
 9. Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(1):20-5.
 10. Gomollón F, Dignass A, Annesse V et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2017, 3-25 doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168
 11. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet.* 1980;1(8167):514.
 12. Vermeire S, Schreiber S, Sandborn WJ, Dubois C, Rutgeerts P. Correlation between the Crohn's disease activity and Harvey-Bradshaw indices in assessing Crohn's disease severity. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010;8(4):357-63.
 13. Takeda Pharma Ltda. Entyvio. Bula do Profissional. 09 set. 2016. Disponível em: <
http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=25169392016&pIdAnexo=4037261 >. Acesso em: 20 mar. 2017.

14. Food and Drug Administration. FDA approved drug products. Entyvio. Approval Date(s) and History, Letters, Labels, Reviews for BLA 125476. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125476s000lbl.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2017.
15. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Entyvio. Product Information. 12/05/2016 Entyvio -EMA/H/C/002782 - II/0012/G. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002782/WC500168528.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2017.
16. Gionchetti P, Dignass A, Danese S et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations. Journal of Crohn's and Colitis, 2017, 135-149 doi:10.1093/ecco-jcc/jjw169
17. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Vedolizumab. Disponível em: <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L04AA33>. Acesso em: 20 mar 2017.
18. Moćko P, Kawalec P, Smela-Lipińska B, Pilc A. Effectiveness and safety of vedolizumab for treatment of Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. Arch Med Sci. 2016 Oct 1;12(5):1088-1096. Review. PubMed PMID: 27695501; PubMed Central PMCID: PMC5016590.
19. Kawalec P, Moćko P, Pilc A, Radziwon-Zalewska M, Malinowska-Lipień I. Vedolizumab Compared with Certolizumab in the Therapy of Crohn Disease: A Systematic Review and Indirect Comparison. Pharmacotherapy. 2016 Aug;36(8):861-9. doi: 10.1002/phar.1784.

20. Mao EJ, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of immunosuppressants and biologics for reducing hospitalisation and surgery in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jan;45(1):3-13. doi: 10.1111/apt.13847.
21. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Crohn. Portaria SAS/MS nº 966, de 2 de outubro de 2014.. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DoencaCrohn.pdf>>. Acesso em: 20 mar. 2017.
22. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 21 mar 2017.
23. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Vedolizumab (Entyvio) for Crohn's Disease. October 27, 2016. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0487_complete_Entyvio-Oct-31-16.pdf>. Acesso em: 20 mar. 2017.
24. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Vedolizumab for treating moderately to severely active Crohn's disease after prior therapy. Published date: 26 August 2015. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta352/resources/vedolizumab-for-treating-moderately-to-severely-active-crohns-disease-after-prior-therapy-82602664948933>> Acesso em: 20 mar. 2017.