

CATES

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

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS
SE 01/2017**

**Vedolizumabe para o tratamento da
retocolite ulcerativa**

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

Pergunta: Eficácia e segurança do vedolizumabe em pacientes com retocolite ulcerativa.

Evidências: Não foram encontrados estudos que comparem o vedolizumabe com as alternativas disponíveis no SUS. Foram incluídas duas revisões sistemáticas de comparação indireta que avaliaram a eficácia e a segurança do vedolizumabe em comparação com outros biológicos para o tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa. Vedolizumabe, assim como os outros biológicos (adalimumabe, infliximabe e golimumabe), foi melhor do que o placebo para as fases de indução e manutenção. Não há diferenças estatisticamente significativas entre vedolizumabe e infliximabe, adalimumabe ou golimumabe na indução. Houve diferenças estatisticamente significativas favorecendo o vedolizumabe em relação ao adalimumabe, infliximabe e golimumabe para a manutenção. Nos pacientes que já utilizaram anti-TNF, apenas o vedolizumabe e o adalimumabe puderam ser comparados. Na indução, não foram observadas diferenças significativas na eficácia. Durante a manutenção, o vedolizumabe mostrou taxas significativamente melhores para a cicatrização da mucosa do que o adalimumabe. Não houve diferenças no perfil de segurança entre os biológicos.

Conclusões: Esses resultados devem ser analisados com cautela, pois o ensaio clínico randomizado incluído no estudo apresentou altas taxas de descontinuidade do tratamento na fase de manutenção. Além disso, os resultados apresentados pela *network meta-analysis* podem ter subestimado a incerteza nos efeitos do tratamento, uma vez que foram utilizados modelos de

efeitos fixos, apesar de clara evidência de heterogeneidade entre os estudos incluídos na rede. Estudos de comparação direta que avaliem o uso de vedolizumabe em comparação com outros tratamentos para retocolite ulcerativa são necessários.

CONTEXTO

A retocolite ulcerativa é uma condição inflamatória crônica de etiologia desconhecida, caracterizada por episódios recorrentes de inflamação que acomete predominantemente a camada mucosa do cólon. Afeta o reto e também variáveis porções proximais do cólon, em geral de forma contínua, ou seja, sem áreas de mucosa normais entre as porções afetadas. Os sintomas da doença ativa ou recaída incluem diarreia sanguínea, uma necessidade urgente de defecar e dor abdominal ⁽¹⁾.

1-População acometida: Pacientes com retocolite ulcerativa

2-Prevalência/Incidência: A retocolite ulcerativa é o tipo mais comum de doença inflamatória do intestino. Tem uma incidência no Reino Unido de aproximadamente 10 por 100.000 pessoas por ano e uma prevalência de aproximadamente 240 por 100.000. Isso equivale a cerca de 146.000 pessoas no Reino Unido com um diagnóstico de retocolite ulcerativa ⁽²⁾. Pode desenvolver-se em qualquer idade, mas o pico de incidência é entre as idades de 15 e 25 anos, com um segundo pico menor, entre 55 e 65 anos ⁽³⁾. A América Latina como um todo é considerada uma região de baixa prevalência da doença quando comparada com países como os EUA, Reino Unido e Austrália ⁽⁴⁾.

3-Curso da doença: A retocolite ulcerativa é uma doença crônica que está associada a uma morbidade significativa. Pode também afetar o bem-estar social e psicológico de uma pessoa, particularmente se mal controlada. Estima-se que 50% das pessoas com retocolite ulcerativa terão pelo menos uma recaída por ano ⁽⁵⁾. Cerca de 80% destas são leves a moderadas e cerca de 20% são graves. Aproximadamente 25% das pessoas com retocolite ulcerativa terão um ou mais episódios de retocolite aguda grave ao longo da vida, com uma taxa de 29% de colectomia ⁽⁶⁾. Embora as taxas de mortalidade tenham melhorado de forma constante nos últimos 30 anos, a retocolite aguda grave ainda tem uma taxa de mortalidade de até 2%. A mortalidade é diretamente influenciada pelo momento das intervenções, incluindo a terapia médica e a colectomia ⁽⁷⁾.

A gravidade da doença é melhor avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts, úteis na definição terapêutica. As agudizações são classificadas em três categorias ⁽⁸⁾:

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

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

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

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 ⁽⁹⁾.

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 ⁽¹⁰⁾.

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 ⁽¹¹⁾.

OPÇÕES DE TRATAMENTO

1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

Uma das pedras angulares do manejo da retocolite refratária é a minimização da exposição crônica a esteroides. A escolha do tratamento alternativo deve ser um equilíbrio entre a potência do fármaco, o perfil de eventos adversos, a escolha do paciente, a idade, o sexo, a medicação atual e a resposta anterior à terapêutica e a presença ou ausência de sintomas extra-intestinais ⁽¹²⁾.

O objetivo da terapia é a remissão completa, definida como remissão sintomática e endoscópica sem terapia com corticosteroide ⁽¹³⁾. São cinco principais classes de medicamentos:

- 5-aminosalicilato (5-ASA);
- Corticosteroides;
- Imunossupressores;
- Antagonistas do fator de necrose tumoral (anti-TNF);
- Outras terapias.

A 5-ASA oral e retal é a terapia de primeira linha recomendada para a retocolite ulcerativa leve a moderada, com corticosteroide para aqueles que não conseguem atingir a remissão. Pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave devem ser submetidos a um tratamento com corticosteroides orais, com transição para 5-ASA, tiopurina, anti-TNF (com ou sem tiopurina ou metotrexato) ou vedolizumabe naqueles que conseguem atingir uma remissão sintomática. Recomenda-se o tratamento com anti-TNF ou vedolizumabe para pacientes com retocolite ulcerativa resistente / dependente aos corticosteroides. Além disso, cirurgia pode ser considerada. A avaliação oportuna da resposta e da remissão é essencial para garantir resultados ótimos ^(12,13).

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 ⁽¹⁴⁾. 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 ⁽⁹⁾. 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 23 de novembro de 2016, 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	de 3 frascos	R\$ 26.412,69	1 frasco	R\$ 8.804,23
18%	300 miligramas de pó liofilizado injetável	de 3 frascos	R\$ 33.098,01	1 frasco	R\$ 11.032,67

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): 12/12/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (1):

Vedolizumabe é eficaz e seguro para o tratamento da Retocolite Ulcerativa?

Base pesquisada: PUBMED

Data da busca (2): 12/12/2016

Pergunta estruturada/base pesquisada (2):

Vedolizumabe é eficaz e seguro para o tratamento da Retocolite Ulcerativa?

Base pesquisada: Cochrane

RESULTADOS COMPILADOS

Não foram encontrados estudos que comparem o vedolizumabe com as alternativas disponíveis no SUS.

Foram incluídas duas revisões sistemáticas de comparação indireta que avaliaram a eficácia e a segurança do vedolizumabe em comparação com outros biológicos para o tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa.

Vickers *et al.* (2016) realizaram uma revisão sistemática para identificar estudos com os biológicos aprovados para o tratamento de retocolite ulcerativa e conduziram uma *network meta-analysis* para as fases de indução e manutenção. Sete estudos foram incluídos na metanálise para a fase de indução em pacientes virgens de tratamento anti-TNF. Todos os medicamentos biológicos foram mais eficazes do que o placebo na indução para os desfechos resposta clínica, remissão clínica e cicatrização da mucosa. Infliximabe demonstrou uma melhora estatisticamente significativa em relação ao adalimumabe para a resposta clínica (odds ratio [OR] [intervalo de confiança de 95% (IC 95%)]: 2,19 [1,35-3,55]), remissão clínica (OR [IC 95%]: 2,81 [1,49-5,49]) e cicatrização da mucosa (OR [IC 95%]: 2,23 [1,21-4,14]). Não houve outras diferenças estatisticamente significativas entre os biológicos para a indução. Cinco estudos foram incluídos na meta-análise para a fase de manutenção. O vedolizumabe mostrou resposta clínica significativamente diferente dos comparadores (OR [IC 95%] infliximabe 3,18 [1,14-9,20], golimumabe 2,33 [1,04-5,41] e adalimumabe 3,96 [1,67-9,84]). Nos pacientes que já utilizaram anti-TNF, apenas o vedolizumabe e o adalimumabe puderam ser comparados. Na indução, não foram observadas diferenças significativas na eficácia. Durante a manutenção, o vedolizumabe mostrou taxas significativamente melhores para a cicatrização da mucosa do que o adalimumabe (OR [IC 95%]: 6,72 [1,36-41,0]). Todos os tratamentos biológicos foram eficazes para retocolite ulcerativa durante a indução. O vedolizumabe demonstrou possíveis benefícios clínicos na manutenção versus todos os

comparadores, independentemente da exposição anterior ao anti-TNF e após ajuste para as diferenças no desenho do estudo ⁽¹⁵⁾.

Mocko, Kawalec and Pilc (2016) compararam o perfil de segurança dos medicamentos biológicos em pacientes com retocolite ulcerativa. Sete ensaios clínicos randomizados foram incluídos na revisão sistemática com *network meta-analysis*. No caso da fase de indução, a *network meta-analysis* pode ser realizada para adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe, e no caso da fase de manutenção para infliximabe, adalimumabe, golimumabe e vedolizumabe. A qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados incluídos foi avaliada como de baixo risco de viés, mas com alto risco de viés no caso do viés de atrito de acordo com os critérios Cochrane. Não foram encontradas diferenças significativas na taxa de eventos adversos em pacientes tratados com os medicamentos biológicos analisados. O vedolizumabe muito provavelmente apresentou o perfil de segurança mais favorável na fase de indução, assim como o infliximabe para a fase de manutenção. A avaliação do perfil de segurança relativo não revelou diferenças significativas entre os medicamentos biológicos. Novos estudos são necessários para confirmar os resultados, incluindo comparações *head-to-head* entre os biológicos analisados ⁽¹⁶⁾.

ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

De acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa ⁽¹⁷⁾, os medicamentos disponíveis para o tratamento são:

- Sulfasalazina: comprimidos de 500 e 800 mg
- Mesalazina: comprimidos de 400, 500 e 800 mg; supositórios de 250, 500 e 1000 mg; enemas de 1 e 3 g
- Hidrocortisona: frasco-ampola de 100, 300, 500 e 1000 mg
- Prednisona: comprimidos de 5, 20 e 50 mg
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg
- 6-mercaptopurina: comprimidos de 50 mg

- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral com 100 mg/ml; ampolas com 50 e 250 mg

O tratamento compreende aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides e imunossupressores, e é feito de maneira a tratar a fase aguda e, após, manter a remissão, sendo o maior objetivo reduzir a sintomatologia.

RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

CADTH ⁽¹⁸⁾

Em 2015, o Comitê de experts do Canadá recomendou que o vedolizumabe seja listado para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa, que tenham tido uma resposta inadequada, perda de resposta ou intolerância a terapia convencional ou infliximabe, se forem cumpridos os seguintes critérios clínicos e condições:

Critério clínico:

- O tratamento com vedolizumabe deve ser descontinuado se a resposta clínica não for atingida dentro de seis semanas (ou seja, uma redução em relação a linha de base no escore parcial de Mayo de $\geq 25\%$ e ≥ 2 pontos, com uma diminuição em relação a linha de base no subescore de sangramento retal ≥ 1 ou um subescore de sangramento retal de 0 ou 1).

Condição:

- Redução de preço para melhorar o custo-efetividade do vedolizumabe a um nível aceitável.

NICE ^(19,20)

O NICE recomenda o vedolizumabe como um possível tratamento para adultos com colite ulcerativa moderada a grave apenas se o fabricante fornecer o vedolizumabe

com o desconto acordado para o acesso do paciente. As pessoas devem ser capazes de utilizar o tratamento até que parem de trabalhar ou cirurgia seja necessária. Sua condição deve ser avaliada 12 meses após terem começado a utilizar vedolizumabe. Se os pacientes continuam apresentando sintomas, mas o tratamento está ajudando, eles podem continuar a utilizar o medicamento. Se já não tiverem sintomas, o tratamento pode ser interrompido e mais tarde reiniciado se os sintomas retornarem. As pessoas que continuam a tomar vedolizumabe devem ser avaliadas pelo menos de 12 em 12 meses para verificar se o tratamento está funcionando bem o suficiente para que possam continuar a utilizar o medicamento.

O Grupo de Revisão de Evidências (GRE) do NICE produziu uma revisão crítica das evidências para a eficácia clínica e custo-efetividade da tecnologia, com base na apresentação do fabricante do medicamento ao NICE. De acordo com o GRE, havia um número de limitações e incertezas na base da evidência clínica, o que merece cautela na sua interpretação - em particular, nas análises de subgrupos pós comercialização e altas taxas de descontinuidade do tratamento na fase de manutenção do ensaio clínico randomizado do medicamento vedolizumabe. A empresa também apresentou uma *network meta-analysis* do vedolizumabe em comparação com outras terapias biológicas indicadas para retocolite ulcerativa moderada a grave. No entanto, o GRE considerou que os resultados apresentados podem ter subestimado a incerteza nos efeitos do tratamento, uma vez que foram utilizados modelos de efeitos fixos, apesar de clara evidência de heterogeneidade entre os estudos incluídos na rede.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Vedolizumabe foi aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes adultos com retocolite ulcerativa moderada a grave na fase ativa que apresentaram uma resposta inadequada, perda de resposta ou são intolerantes ao tratamento convencional ou a um antagonista de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Estudo de comparação indireta relatou que vedolizumabe, assim como os outros biológicos, foi melhor do que o placebo para as fases de indução e manutenção.

Não há diferenças estatisticamente significativas entre vedolizumabe e infliximabe, adalimumabe ou golimumabe na indução. Houve diferenças estatisticamente significativas favorecendo o vedolizumabe em relação ao adalimumabe, infliximabe e golimumabe para a manutenção. Nos pacientes que já utilizaram anti-TNF, apenas o vedolizumabe e o adalimumabe puderam ser comparados. Na indução, não foram observadas diferenças significativas na eficácia. Durante a manutenção, o vedolizumabe mostrou taxas significativamente melhores para a cicatrização da mucosa do que o adalimumabe. Não houve diferenças no perfil de segurança entre os biológicos. Entretanto, esses resultados devem ser analisados com cautela, pois o ensaio clínico randomizado incluído no estudo apresentou altas taxas de descontinuidade do tratamento na fase de manutenção. Além disso, os resultados apresentados pela *network meta-analysis* podem ter subestimado a incerteza nos efeitos do tratamento, uma vez que foram utilizados modelos de efeitos fixos, apesar de clara evidência de heterogeneidade entre os estudos incluídos na rede. Mais estudos de comparação direta que avaliem o uso de vedolizumabe em comparação com outros tratamentos para retocolite ulcerativa são necessários.

REFERÊNCIAS

1. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health*. 1984; 74:979-83.
2. Rubin GP, Hungin AP, Kelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2000; 14(12):1553-1559.
3. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004; 126(6):1504-1517
4. Jewell DP. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. 6th edition. Philadelphia, WB Saunders Co. 1998.
5. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011; 60(5):571-607.
6. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y et al. European evidencebased Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohns and Colitis*. 2008; 2(1):24-62.
7. National Clinical Guideline Centre (UK). Ulcerative Colitis: Management in Adults, Children and Young People [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2013 Jun. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247597/>.
8. Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis: Final report of a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041.
9. 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: 12 dez. 2016.
10. 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: 12 dez 2016.

11. 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: 12 dez 2016.
12. Eliadou E, Day AS, Thompson-Fawcett MW, Geary RB, Rowbotham DS, Walmsley R, Schultz M, Inns SJ; IBDNZ.; New Zealand Society of Gastroenterology. New Zealand Society of Gastroenterology Guidelines for the Management of Refractory Ulcerative Colitis. N Z Med J. 2015 Oct 16;128(1423):63-76.
13. Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. Gastroenterology. 2015 May;148(5):1035-1058.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.001.
14. 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: 12 dez 2016.
15. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, Smyth M. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Comparative Efficacy of Biologics in the Treatment of Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. PLoS One. 2016 Oct 24;11(10):e0165435. doi: 10.1371/journal.pone.0165435.
16. Moćko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Therapy of Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Pharmacotherapy. 2016 Aug;36(8):870-9. doi: 10.1002/phar.1785.

17. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-retocolite-ulcerativa-livro-2002.pdf>>. Acesso em: 12 dez. 2016.
18. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation. Vedolizumab (Entyvio) para Ulcerative Colitis. February 20, 2015. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0421_cdr_complete_Entyvio_Nov-2-15_e.pdf >. Acesso em: 12 dez 2016.
19. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Vedolizumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis. Technology appraisal guidance [TA342]. Published date: 5 June 2015. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta342/resources/vedolizumab-for-treating-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis-82602604482757>> Acesso em: 12 dez 2016.
20. Essat M, Tappenden P, Ren S, Bessey A, Archer R, Wong R, Lobo A, Hoque S. Vedolizumab for the Treatment of Adults with Moderate-to-Severe Active Ulcerative Colitis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2016 Mar;34(3):245-57. doi: 10.1007/s40273-015-0334-3.