

Parecer Técnico-Científico

REMSIMA®(infliximabe) no tratamento por via subcutânea de
pacientes com doença de Crohn

ORIGIN
H E A L T H

Celltrion Healthcare

Projeto nº 02.10.1048
12 de julho de 2023

Parecer Técnico-Científico

***REMSIMA®(infliximabe) no tratamento por via subcutânea de
pacientes com doença de Crohn***

Elaborado por ORIGIN Health em suporte ao formulário de pedido de incorporação de REMSIMA®(infliximabe), conforme solicitação da Celltrion, submetido à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) – Julho de 2023

Parecer Técnico-Científico

TÍTULO: REMSIMA® (infiximabe) no tratamento por via subcutânea de pacientes com doença de Crohn.

ÓRGÃO FINANCIADOR: Celltrion.

AUTORES: Vanessa Gomes¹, Leticia Dias², Enzo Asano³ e Laura Murta⁴

REVISORES: Aldacilene Silva⁵

¹ Farmacêutica, gerente de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

² Farmacêutica, líder de Evidence-Based Medicine na ORIGIN Health;

³ Engenheiro, consultor da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

⁴ Biomédica, *head* da unidade de Health Economics na ORIGIN Health.

⁵ Médica Veterinária, mestre e doutora em Imunologia, Medical Science Liaison Celltrion Healthcare.

Resumo executivo

Resumo Executivo de Pareceres Técnico-Científicos

Contexto: A doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica que afeta qualquer parte do trato gastrointestinal (da boca ao ânus), com curso clínico de recidivas e remissões. A DC impacta de forma negativa a qualidade de vida dos pacientes, por acometer adultos jovens em idade produtiva, gera absenteísmo e comprometimento das atividades diárias. No Sistema Único de Saúde (SUS), atualmente, os pacientes com DC moderada a grave que falharam ou com contraindicação ao uso de corticoide e imunossupressor têm como opção de tratamento o infliximabe intravenoso (IV). Entretanto, o uso de medicamentos IV está associado a diversas limitações, como necessidade de deslocamento do paciente até a unidade de saúde, a obrigatoriedade da presença do profissional de saúde e riscos associados a infusão do medicamento. Nesse cenário, foram desenvolvidas formas farmacêuticas subcutâneas (SC), com o objetivo de atender a essa necessidade médica não atendida.

Título/pergunta: REMSIMA® (infliximabe) por via SC é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais frente ao infliximabe IV?

Recomendação quanto ao uso da tecnologia: (x) Favor () Incerta () Contra

População-alvo: Pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

Tecnologia: REMSIMA® (infliximabe) SC.

Comparadores: Infliximabe IV.

Local de utilização da tecnologia: Ambiente ambulatorial e domiciliar.

Recomendação de agências internacionais de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS): Agências de ATS da França e Austrália emitiram recomendações favoráveis à incorporação de REMSIMA® (infliximabe) SC no tratamento da DC moderada a grave.

Processo de busca e análise de evidências científicas: Revisão sistemática foi conduzida até março de 2023 nas bases *The Cochrane Library*, EMBASE, MEDLINE via Pubmed, LILACS e CRD. Buscas complementares foram conduzidas em listas de referências dos artigos identificados e artigos de revisão relevantes. Também foi realizada busca adicional pela literatura nacional e cinza. Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foi incluído um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase I que avaliou a eficácia de CT-P13 SC frente ao CT-P13 IV. A nomenclatura CT-P13 é utilizada como um sinônimo de REMSIMA® (infliximabe) na literatura, por se tratar de um biossimilar. Assim, de forma a facilitar o entendimento, esse termo será adotado na descrição das evidências. Em tal estudo, os pacientes com DC em uso de CT-P13 SC apresentaram resultados similares ao grupo CT-P13 IV em termos de remissão clínica e resposta clínica. Tal resultado também foi observado para os desfechos de atividade, para remissão e resposta endoscópica e para qualidade de vida. Destaca-se que essa similaridade em termos de eficácia entre CT-P13 SC e CT-P13 IV foi mantida tanto em 22 e 30 semanas de terapia de manutenção. Além disso, a eficácia similar das intervenções foi mantida quando os pacientes do grupo CT-P13 IV passaram a usar CT-P13 SC até a semana 54, uma vez que os pacientes que fizeram *switch* apresentaram resultados semelhantes ao grupo CT-P13 SC original. Em termos de segurança, que foi avaliada para a amostra total, até a semana 30, a proporção de anticorpos anti infliximabe foi estatisticamente similar entre os grupos (CT-P13 SC: 37,9%; CT-P13 IV: 53,8%; p-valor=0,0805). Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as terapias para as frequências de eventos adversos (EAs) emergentes do tratamento relacionados ao medicamento e EAs graves emergentes do tratamento.

Qualidade da evidência:

Qualidade de vida	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Atividade da doença	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta clínica	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão clínica	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta clínica endoscópica	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão clínica endoscópica	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

Síntese de informações econômicas: Foi desenvolvida uma análise de custo-minimização, contemplando o ano de indução e manutenção, para pacientes com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais. REMSIMA® (infliximabe) SC apresentou um custo equivalente ao infliximabe IV, isto é, não houve incremento de custo para o SUS com a incorporação do REMSIMA® SC (infliximabe). Ressalta-se que foi considerado apenas um ano de manutenção na composição de custos, e segundo os cálculos, cada ano de manutenção contemplado na análise representaria uma economia de recursos adicional de R\$ 382,98 por paciente. A análise de sensibilidade demonstrou que os resultados da custo-minimização são sensíveis ao peso médio e ao custo unitário por frasco de infliximabe IV, variando de uma economia a um incremento de custo de aproximadamente de R\$ 9.982. A análise de impacto orçamentário desenvolvida estimou uma população elegível de aproximadamente 13.565 pacientes em 2024, chegando a 17.036 em 2028. Com base nesta população foi calculado o impacto orçamentário para a incorporação do REMSIMA® SC (infliximabe) ao SUS, sendo estimada uma economia de R\$ 29 milhões em cinco anos no cenário base. Uma análise de sensibilidade mostrou uma grande variação nos resultados de impacto orçamentário em função do custo de tratamento adotado para infliximabe IV, variando de uma economia de R\$ 441 milhões a um incremento de custo de R\$ 383 milhões.

Considerações finais: Assim, conclui-se que REMSIMA® (infliximabe) SC é uma opção terapêutica eficaz e segura no tratamento de adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais, apresentando também análises econômicas que mostram uma potencial economia, representando uma importante alternativa para esses pacientes no contexto do SUS.

Sumário

Parecer Técnico-Científico	3
Resumo executivo	4
Sumário	6
Lista de siglas e abreviações.....	9
Lista de tabelas.....	11
Lista de figuras	12
1. Contexto.....	13
1.1 Objetivo do parecer	13
1.2 Identificação da proposta.....	13
1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico	13
2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia.....	15
2.1 Visão geral da doença	15
2.2 Epidemiologia.....	15
2.3 Manifestações clínicas.....	16
2.4 Impacto da doença.....	18
2.5 Diagnóstico e classificação	20
2.6 Tratamento.....	23
2.7 Necessidades médicas não atendidas.....	26
3. Descrição da tecnologia proposta	29
3.1 Posologia e modo de administração	30
3.2 Mecanismo de ação	30
3.3 Informações de mercado	31
3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS).....	32
3.5 Posicionamento no mercado atual	32
4. Descrição das tecnologias alternativas	34
5. Evidências científicas.....	35
5.1 Questão do Estudo	35
5.1.1 Intervenção	35
5.1.2 População	35
5.1.3 Comparação	36
5.2 Estratégia de busca	36

5.2.1	Fontes de dados	36
5.2.2	Vocabulário controlado	36
5.3	Crerios de seleção e exclusão dos artigos.....	40
5.4	Seleção e extração.....	41
5.1	População alvo	41
5.1.1	Avaliação do risco de viés.....	41
5.1.2	Qualidade da evidência	42
5.2	Resultados da busca realizada (eficácia e segurança).....	42
5.2.1	Descrição dos estudos selecionados	43
5.2.2	Análise da qualidade da evidência	53
5.3	Outras evidências científicas	54
6.	Avaliação econômica.....	62
6.1	Resumo da avaliação econômica	62
6.2	Objetivo	62
6.3	Horizonte de tempo	62
6.4	Taxa de desconto	63
6.5	Perspectiva	63
6.6	Comparadores	63
6.7	Modelo econômico	63
6.8	Dados de custo	64
6.9	Resultados	66
6.10	Análise de sensibilidade	67
7.	Impacto orçamentário.....	70
7.1	População elegível.....	70
7.2	Participação de mercado.....	71
7.3	Custo de tratamento	71
7.4	Análise de impacto orçamentário	72
7.5	Análise de sensibilidade	72
7.5.1	Tratamento de indução e manutenção.....	72
7.5.2	Custo de tratamento com infliximabe IV	73
8.	Considerações finais.....	75
9.	Referências bibliográficas	78
	ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – REMSIMA® SC.....	87
	ANEXO 2. PREÇO - REMSIMA® SC	88

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	90
ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS.....	91
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS.....	92
ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE	93
ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE	95
ANEXO 8. DETALHAMENTO DE DOSES: INFLIXIMABE IV.....	115
ANEXO 9. DETALHAMENTO DE DOSES: INFLIXIMABE SC.....	116

Lista de siglas e abreviações

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
CDAI	<i>Crohn's Disease Activity Index</i>
CMED	Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
CT-P13	REMSIMA® (infiximabe)
Ctrough	Concentração sérica mínima
DC	Doença de Crohn
DII	Doença inflamatória intestinal
DP	Desvio padrão
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio clínico randomizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE	<i>The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HBI	<i>Harvey-Bradshaw Index</i>
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços
IM	Intramuscular
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
IV	Intravenoso
JBI	<i>Joanna Briggs Institute</i>
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
MEI	Manifestações extraintestinais
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCR	Proteína C-reativa
PF	Preço de fábrica
PMVG	Preço máximo de venda ao governo
QVRS	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCU	Retocolite ulcerativa
RoB 2.0	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0
ROBINS-1	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i>
SC	Subcutânea/o

CONFIDENCIAL

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

SCCAI	<i>Simple Clinical Colitis Activity Index</i>
SES-CD	<i>Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease</i>
SF-36	<i>Short Form-36 Health Survey</i>
SIBDQ	<i>Simplified Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TNF	Fator de necrose tumoral
TNF-R1	Receptor TNF-alfa tipo I
TNF-R2	Receptor TNF-alfa tipo II
VO	Via oral

Lista de tabelas

Tabela 1. Localização da DC e os sintomas associados.....	17
Tabela 2. Prevalência da MEI na DC.....	18
Tabela 3. Critérios diagnósticos de Leonnard-Jones.....	21
Tabela 4. <i>Harvey-Bradshaw Index</i>	22
Tabela 5. Classificação de Montreal para DC.....	23
Tabela 6. Medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da DC..	24
Tabela 7. Registro REMSIMA® (infliximabe) pela Anvisa	29
Tabela 8. Valor CMED do REMSIMA® (infliximabe) SC.....	31
Tabela 9. Questão estruturada no formato PICO.	35
Tabela 10. Termos utilizados nas estratégias de busca.	37
Tabela 11. Estratégias de busca.	39
Tabela 12. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.	42
Tabela 13. Estudos incluídos para análise.....	43
Tabela 14. Estudos incluídos para análise.....	44
Tabela 15. Escore SES-CD.	49
Tabela 16. Resposta e remissão endoscópica.....	49
Tabela 17. Escores SIBDQ e CDAI.	50
Tabela 18. Desfechos de segurança.	52
Tabela 19. Classificação da qualidade da evidência.....	54
Tabela 20. Resultados de eficácia e segurança em até 54 semanas.....	55
Tabela 21. Desfechos clínicos.....	57
Tabela 22. Desfechos clínicos.....	58
Tabela 23. Características do estudo de avaliação econômica.....	62
Tabela 24. Estimativa de doses por tratamento: Infliximabe IV.	65
Tabela 25. Estimativa de doses por tratamento: Infliximabe SC.	65
Tabela 26. Custo-minimização.	67
Tabela 27. Análise de sensibilidade univariada.....	69
Tabela 28. Análise de impacto orçamentário.	72
Tabela 29. Análise de sensibilidade AIO: Novos pacientes.	73
Tabela 30. Análise de sensibilidade: Custo de tratamento infliximabe IV.....	74

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.....	43
Figura 2. Proporção de pacientes que alcançaram resposta clínica e remissão clínica segundo escore CDAL.	48
Figura 3. Projeção da população elegível para uso de REMSIMA® SC (infliximabe).....	71
Figura 4. Avaliação do risco de viés segundo <i>Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials</i>	91

1. Contexto

1.1 Objetivo do parecer

REMSIMA® (infliximabe) está sendo proposto para a seguinte indicação:

Doença de Crohn (DC) moderada a grave

Tratamento por via subcutânea (SC) de pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

Este parecer tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e custo-minimização de REMSIMA® (infliximabe) SC em pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

1.2 Identificação da proposta

- ☐ Incorporação
- ☒ Nova apresentação de medicamento já disponível

1.3 Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

A DC é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica que afeta qualquer parte do trato gastrointestinal (da boca ao ânus), com curso clínico de recidivas e remissões. Os sintomas mais frequentes são a dor abdominal, diarreia crônica, perda de peso, fadiga e anorexia. (1,2) A DC impacta de forma negativa a qualidade de vida dos pacientes por acometer adultos jovens em idade produtiva, gerar absenteísmo e comprometimento das atividades diárias. (3–5) No Brasil, apesar da escassez de dados epidemiológicos, há uma tendência no aumento da incidência da doença ao longo do tempo. (6)

Atualmente, no Sistema Único de Saúde (SUS) os pacientes com DC moderada a grave que falharam ou com contraindicação ao uso de corticoide e imunossupressor têm a opção de uso do infliximabe intravenoso (IV) na fase de indução, devendo mantê-lo na fase de manutenção

da remissão clínica. (7) Contudo, apesar dos benefícios clínicos obtidos com o uso do infliximabe (8), administrações IVs de longo prazo apresentam desvantagens, como a necessidade de deslocamento do paciente até a unidade de saúde, a obrigatoriedade da presença do profissional de saúde, além dos riscos associados a infusão do medicamento. (8–10) Uma alternativa para mitigar tais limitações seria o uso da via de administração subcutânea, cujas vantagens em relação à administração IV são a possibilidade de autoadministração em domicílio, sem a necessidade de deslocamento do paciente para unidade de saúde, a não dependência do profissional de saúde, além de não precisar de longos períodos de infusão. (9) Ressalta-se, ainda, que a via SC pode levar a ganhos na adesão e aceitação da terapia pelo paciente. (11)

Nesse contexto, REMSIMA® (infliximabe) SC apresenta-se como uma alternativa a infliximabe IV para o tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

Assim, o objetivo deste dossiê é fornecer dados sobre a eficácia, segurança e custo-minimização para a incorporação de REMSIMA® (infliximabe) SC no âmbito do SUS para o tratamento dessa população.

2. Descrição da doença relacionada à utilização da tecnologia

2.1 Visão geral da doença

As DIIs são enfermidades que causam inflamação crônica no trato gastrointestinal. As duas principais apresentações clínicas da doença são a DC e a retocolite ulcerativa (RCU), que diferem quanto ao local de acometimento, enquanto a primeira afeta qualquer parte do trato gastrointestinal a outra se restringe a mucosa colônica, respectivamente. (1,2,12)

Na DC qualquer parte do trato gastrointestinal pode ser acometido pela inflamação crônica (da boca ao ânus), com característica tipicamente granulomatosa transmural, com padrão descontínuo de distribuição e fístulas. Geralmente os segmentos mais afetados são o íleo terminal, ileocecal, cólon e região perianal. A doença apresenta curso clínico com fase de exacerbação dos sintomas intercalada com a fase de remissão. (1,13–15)

A apresentação clínica da DC depende do local e da extensão da inflamação, da gravidade e do comportamento da doença. Os sintomas mais frequentes são a dor abdominal no quadrante inferior direito que pode ser intermitente ou constante, diarreia crônica, perda de peso, fadiga e anorexia. Caso haja envolvimento do cólon, os principais sintomas apresentados são o sangramento retal ou diarreia sanguinolenta. Os pacientes também podem apresentar manifestações extraintestinais (MEI) cutâneas, articulares ou oculares. (13–15)

A etiologia e a patogenia da DC ainda são desconhecidas, porém, as evidências atuais apontam para uma possível alteração na homeostase do sistema imune da mucosa intestinal em indivíduos geneticamente predispostos, além de fatores ambientais. (13–16) A doença pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém, se manifesta geralmente em pacientes jovens. (17)

2.2 Epidemiologia

A DC é uma doença crônica com idade média de início aos 30 anos, com dois picos durante seu curso clínico, o primeiro entre os 20 a 30 anos e o outro em torno dos 50 anos. Apesar de sua ocorrência ser mais prevalente na América do Norte e Europa Ocidental, a incidência da doença

tem mostrado uma tendência de aumento na África, Ásia, Europa Oriental e América do Sul. (8,18–20)

Os resultados de um estudo de revisão, que analisou os dados epidemiológicos disponíveis da DC entre os anos de 1950 e 2010, apontaram um aumento significativo na incidência e prevalência da DC ao longo dos anos. A América do Norte foi a região com maior incidência da DC, os dados apontaram uma incidência anual de 20,2 novos casos por 100.000 habitantes. Em seguida está a Europa, com incidência de 12,7 novos casos por 100.000 habitantes e a menor incidência, encontrada na Ásia e Oriente Médio, ficou em 5,0 novos casos por 100.000 habitantes. Já os dados de prevalência indicaram uma semelhança entre Europa e América do Norte, com prevalências de 322 casos por 100.000 habitantes e 319 casos por 100.000 habitantes, respectivamente. (20,21) Dados de um estudo populacional realizado nos Estados Unidos, publicado em 2017, apontaram que, considerando o último censo realizado no país, existem aproximadamente 785.000 indivíduos com DC para um total de cerca de 1,6 milhão de residentes no país com DII. (22)

No Brasil, devido à falta de notificação compulsória da DC, os dados epidemiológicos sobre incidência e prevalência são escassos. (23) Quatro estudos avaliaram a incidência e prevalência da doença em três estados brasileiros. Conforme observado nos estudos, há uma tendência no aumento da incidência ao longo do tempo e a maior prevalência atual quando comparado às últimas décadas. Nos dois estudos que avaliaram o estado de São Paulo as incidências nos anos pesquisados foram de 3,5 (1986 a 2005) e 6,14 (2012 a 2015) novos casos por 100.000 habitantes. As prevalências ficaram em 5,65 (2009) e 24,3 (2015) casos por 100.000 habitantes. (6,24) No estudo realizado no estado do Espírito Santo para os anos pesquisados a incidência foi de 5,3 novos casos por 100.000 habitantes (2012 a 2014) e prevalência de 14,1 novos casos por 100.000 habitantes (2018). (25) Já em estudo conduzido em hospital universitário de Uberlândia entre 1999 e 2014, a prevalência hospitalar de DC foi de 15,23 novos casos por 100.000 habitantes. (26)

2.3 Manifestações clínicas

A DC é uma doença inflamatória crônica com fases de remissão e exacerbação dos sintomas que pode gerar danos gastrointestinais e incapacidade. (13) Os sintomas mais comuns são a diarreia,

dor abdominal, sangramento retal, febre, perda de peso e fadiga. Na Tabela 1 estão relacionados os principais sintomas dependendo da localização da doença. (27)

Tabela 1. Localização da DC e os sintomas associados.

Localização	Sintomas	Comentários	Frequência (%)
Íleo e cólon	Diarreia, dor abdominal, perda de peso e câibras	Forma mais comum	35
Somente o cólon	Diarreia, sangramento retal, abscesso perirretal, fístula e úlcera perirretal	Ignorar lesões e artralgias mais comuns	32
Somente intestino delgado	Diarreia, câibras, dor abdominal e perda de peso	Complicações podem incluir fístula ou abscesso	28
Região gastroduodenal	Anorexia, perda de peso, náusea e vômito	Forma rara, pode causar obstrução do intestino	5

Fonte: Veauthier, 2018. (27) DC: doença de Crohn.

Uma das manifestações que causa prejuízo significativo na qualidade de vida dos pacientes são as fístulas, uma característica da doença crônica, que podem se desenvolver em diversos segmentos. As fístulas são classificadas conforme sua localização e sua conexão com órgãos adjacentes. A forma mais comum é a fístula externa, como a fístula perianal. A outra classificação, que ocorre com menos frequência, é a fístula totalmente interna, como a fístula enteroentérica, enterovesical, enterouterina ou enterovaginal, que conectam o intestino com outros órgãos ou estruturas. (28)

Outra complicação que pode ocorrer no curso da DC são as MEI (27), que acometem cerca de 25% a 46% dos pacientes, incluem complicações musculoesqueléticas, dermatológicas, oculares, hepatobiliares, vasculares e renais (Tabela 2). Dentre as complicações, a colangite esclerosante primária, que pode levar ao desenvolvimento do carcinoma colangiocelular, é uma MEI grave. Aproximadamente 7% a 15% dos pacientes que desenvolveram colangite esclerosante primária desenvolvem o carcinoma colangiocelular. (18)

Tabela 2. Prevalência da MEI na DC.

MEI	Prevalência (%)
Anemia	9 a 74
Uveíte anterior	17
Estomatite aftosa	4 a 20
Colelitíase	13 a 34
Episclerite	29
Eritema nodoso	2 a 20
Artropatias inflamatórias	10 a 35
Nefrolitíase	8 a 19
Osteoporose	2 a 30
Pioderma gangrenoso	0,5 a 2
Esclerite	18
Tromboembolismo venoso	10 a 30

Fonte: Veauthier, 2018. (27) DC: doença de Crohn; MEI: manifestações extraintestinais.

2.4 Impacto da doença

A DC é uma doença crônica que gera impacto significativo na vida dos pacientes, principalmente pelas recidivas frequentes com necessidade de tratamento em longo prazo, incluindo consultas médicas, exames frequentes, medicamentos, internações e cirurgias. Além disso, a doença acomete pacientes adultos jovens em idade produtiva, provocando absenteísmo e comprometimento das atividades da vida diária. Como consequência, os custos diretos e indiretos relacionados à doença geram prejuízos importantes, não só para os pacientes, como também para a sociedade. (3,5,29)

Em relação ao impacto da DC na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes, dois fatores importantes contribuem de forma negativa: primeiro, seu início precoce que demandará tratamento por toda a vida e, segundo, a gravidade dos sinais e sintomas, como a dor abdominal, sangramento retal, diarreia e fadiga. (4,30)

O impacto psicossocial da doença em pacientes ambulatoriais avaliados em uma pesquisa, pôde ser observado após os relatos dos participantes de preocupação com a perda do controle intestinal, produção de odores desagradáveis, sensação de sujeira ou mau cheiro e problemas com relações sexuais. (31) Em pacientes com idade entre dez e 20 anos com DII, percepções negativas da doença e a depressão foram fortemente associadas com menor QVRS. (32)

Na Europa, uma pesquisa realizada em 2007 apontou que 75,6% dos pacientes com DII apresentavam sintomas que interferiam na capacidade de desfrutarem das atividades de lazer e 70% relataram que seus sintomas afetavam de forma negativa o desempenho no trabalho. (4) De acordo com um artigo de revisão, a QVRS em pacientes com DC pode ser afetada negativamente pela incapacidade para o trabalho, aumento da atividade da doença, número de recaídas e taxa de hospitalização. Em contrapartida o tratamento com medicamentos biológicos foi associado a uma melhor QVRS. (33)

Um estudo multicêntrico foi realizado no Brasil em 2019 para avaliar a qualidade de vida dos pacientes com DII, os resultados apontaram que dos pacientes com DC, 66,9% apresentaram dor/desconforto, 63,9% ansiedade/depressão e 52,5% problemas para realizar suas atividades diárias. Dessa forma, os autores concluíram que a DC em atividade de moderada a grave está associada a um impacto significativo na qualidade de vida, comprometimento da produtividade no trabalho e aumento no número de cirurgias e hospitalizações. (30)

Especificamente no estado de Mato Grosso, foi realizado em estudo utilizando os questionários *Medical Outcomes Study 36- Item Short-Form Health Survey (SF-36)*⁵ e o *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ)*⁶, para avaliar a qualidade de vida geral e a qualidade de vida específica relacionadas aos aspectos da DII, respectivamente. O estudo concluiu que os pacientes apresentaram alteração na qualidade de vida, principalmente, na fase ativa da doença. (34)

Nos Estados Unidos, o gasto total com a DC por paciente por ano, incluindo os custos diretos e indiretos, ficou na faixa de 25.282 a 26.192 USD, dos quais aproximadamente 28% representam

⁵ Questionário composto por 36 itens que englobam oito componentes (capacidade funcional, estado de saúde, dor, aspectos físicos, aspectos emocionais, aspectos sociais, vitalidade e saúde mental). Seu escore varia de zero a 100, com maiores valores indicando melhores estados de saúde. Ainda, o SF-36 possui duas medidas resumo, o componente físico e o componente mental. (88)

⁶ Questionário utilizado para avaliar a QVRS em pacientes com DII. É composto por 32 questões divididas em quatro dimensões: sintomas intestinais (dez itens), sintomas sistêmicos (cinco itens), questões emocionais (12 itens) e questões sociais (cinco itens). Cada questão tem respostas graduadas de um (pior situação) e sete (melhor situação), assim, pontuações mais altas representam melhor qualidade de vida. (89)

os custos indiretos. Em 2006 o total dos custos médicos diretos com a DC estimado ficou entre 7,8 a 11,2 bilhões de USD no ano. Quando se incluiu os custos indiretos, o custo total estimado ficou em torno de 10,9 a 15,5 bilhões de USD. No mesmo ano, na União Europeia somente os custos médicos foram estimados em 0,8 a 5,2 bilhões de EUR e o total dos custos ficou em 2,1 a 16,7 bilhões de EUR. (5) Um estudo realizado em 20 países Europeus calculou os custos com a DC no período de cinco anos, os resultados apontaram o custo médio por paciente/ano de 3.542 de EUR. Ao longo dos cinco anos os custos totais foram de 6.768.173 bilhões de EUR. (3)

No Brasil, uma análise nacional realizada entre 2010 e 2014 com dados do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) encontrou 15.277 benefícios ativos devido à DII, além de outros 12.007 novos benefícios iniciados. O valor dos benefícios pagos no período foi de 98.098.212 USD, representando 1% de todos os benefícios pagos no mesmo período. A incapacidade para o trabalho predominou em indivíduos entre os 30 e 49. (35)

Especificamente no estado de Rio de Janeiro no período de 2010 a 2018 o total de benefícios pagos pelo INSS para pacientes com DC devido à incapacidade temporária e permanente foi de 8.562.195,86 USD, representando 0,8% do total de benefícios pagos no estado. A média de absenteísmo por ano devido à doença foi de 225 dias. (36)

2.5 Diagnóstico e classificação

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DC, publicado em 2017 fornece orientações de diagnóstico de acordo com o *3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016*. (7) Segundo esse documento, o diagnóstico da DC envolve a combinação de avaliações endoscópicas, histológicas, radiológicas e/ou bioquímicas e a avaliação clínica. No momento, os testes genéticos e sorológicos não são recomendados para o diagnóstico da doença. (37)

Ao diagnóstico, o paciente pode apresentar sinais e sintomas heterogêneos, a depender da localização, extensão e comportamento da doença. (37) Na Tabela 3 estão descritos critérios para o diagnóstico da DC.

Tabela 3. Critérios diagnósticos de Leonnard-Jones.

Critérios	Achados
Clínicos	Dor abdominal recorrente, diarreia, perda de peso, massa abdominal, febre ou febrícula, doença perianal, fístulas, manifestações extra intestinais
Radiológicos	Alterações da mucosa (úlceras aftosas, espinho linear ou rosa, úlceras longitudinais, pólipos inflamatórios, edema das pregas), alterações de calibre (estenose, dilatação, fístula, assimetria das lesões)
Endoscópicos	Envolvimento do cólon (aftas, úlceras lineares profundas ou serpiginosas, aspecto pedregoso, estenose, orifícios fistulosos, pseudopólipos e pólipos, lesões com características segmentares, de extensão variável com o reto majoritariamente preservado); envolvimento do íleo (aftas, úlceras e estenose)
Anatomopatológicos	Maiores: inflamação transmural, granulomas não caseosos, agregados linfóides sem centro germinativo Menores: inflamação de caráter descontínuo, inflamação da submucosa com arquitetura epitelial conservada, retenção de muco com inflamação mínima, fissuras
Doença definida: granulomas e outros critérios ou ausência de granulomas e três critérios.	
Doença provável: ausência de granulomas e dois critérios.	

Fonte: Ferré, 2017. (14)

Uma estratégia importante utilizada para direcionar a escolha do melhor tratamento é a utilização de um escore de atividade da doença. O *Harvey-Bradshaw Index* (HBI) foi desenvolvido de forma a facilitar a coleta de dados e os cálculos necessários para a avaliação da atividade da doença (Tabela 4). (13,38) O escore menor que quatro indica doença em remissão, o score maior ou igual a sete representa a doença ativa. (39) O uso do HBI também é citado no PCDT de DC (2017). (7)

Tabela 4. Harvey-Bradshaw Index.

Variável	Descrição	Escore
1	Bem-estar geral	0 = Muito bem 1 = Levemente comprometido 2 = Ruim 3 = Muito ruim 4 = Péssimo
2	Dor abdominal	0 = Nenhuma 1 = Leve 2 = Moderada 3 = Intensa
3	Número de evacuações líquidas por dia	1 por cada evacuação
4	Massa abdominal	0 = Ausente 1 = Duvidosa 2 = Definida 3 = Definida e dolorosa
5	Complicações	1 por item: • Artralgia • Uveíte • Eritema nodoso • Úlceras aftosas • Pioderma gangrenoso • Fissura anal • Nova fístula • Abscesso
Total	Soma dos escores das variáveis de um a cinco	

Fonte: Vermeire, 2010. (38)

Adicionalmente, além dos níveis de atividade, de acordo com fenótipo apresentado pelo paciente, a DC pode ser classificada em inflamatória, estenosante e fistulosa. Na DC inflamatória há inflamação do trato gastrointestinal sem evidência de estreitamento ou fistulas. No caso de a inflamação ocasionar fibrose e estreitamento luminal, fica caracterizado o fenótipo estenosante. Na doença fistulosa, a inflamação transmural resulta no desenvolvimento de um seio ou trato fistuloso, que, inclusive, pode se desenvolver em qualquer órgão adjacente

(incluindo a vagina e a bexiga). Independente do fenótipo, pode ocorrer o acometimento da região perianal. (8)

A classificação da DC também pode ser feita pela classificação de Montreal, que leva em consideração a idade no momento do diagnóstico, a localização e o comportamento (fenótipo) da doença. Ressalta-se que essas variáveis são importantes no prognóstico da doença (Tabela 5). (8)

Tabela 5. Classificação de Montreal para DC.

Variável	Classificação
Idade no diagnóstico	A1: ≤ 16 A2: 1 a 40 A3: acima de 40
Localização	L1: Íleo L2: Cólon L3: Íleo-colônica L4: Gastrointestinal superior isolado
Comportamento	B1: Não estrita/não penetrante B2: Estrita B3: Penetrante
Outros casos	Doença perianal

Fonte: Feuerstein, 2017. (8) DC: doença de Crohn

2.6 Tratamento

De acordo com PCDT da DC publicado em 2017, o objetivo do tratamento é a indução e manutenção de remissão clínica, com melhora da qualidade de vida dos pacientes. Os medicamentos disponíveis no SUS recomendados são aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos, imunossupressores e biológicos (Tabela 6). (7)

O tratamento da DC deve considerar a atividade, distribuição e comportamento da doença, como a frequência de recaída, curso da doença, repostas anteriores, perfil e efeitos colaterais dos medicamentos e manifestações intestinais. (40)

Tabela 6. Medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da DC.

Medicamento	Apresentação	Esquema de administração
Sulfasalazina	Comprimidos de 500 mg	dois a quatro comprimidos, VO, oito/oito horas, após refeições
Mesalazina	Comprimidos de 400 mg, 500 mg e 800 mg	4 g/dia, VO, divididos de seis/seis, oito/oito ou doze/doze horas
Hidrocortisona	Frasco-ampola de 100 mg e 500 mg	100 mg, infusão IV, de oito/oito horas
Prednisona	Comprimidos de 5 mg e 20 mg	1 mg/Kg/dia, VO, de vinte e quatro/vinte e quatro horas, após as refeições
Azatioprina	Comprimidos de 50 mg	2,0 a 2,5 mg/Kg/dia, VO, de vinte e quatro/vinte e quatro horas, após as refeições
Metilprednisolona	Solução injetável de 500 mg	1 mg/Kg/dia, em bolus IV com concentração máxima de 125 mg/mL, dividido de seis/seis horas
Metronidazol	Comprimido de 250 mg e 400 mg	20 mg/Kg/dia, VO, divididos de oito/oito horas, após as refeições
Ciprofloxacino	Comprimido de 500 mg	1 comprimido, VO, de doze/doze horas, após as refeições e longe de antiácido
Metotrexato	Solução injetável de 50 mg	Tratamento de indução de remissão: 25 mg/semana, IM, de sete/sete dias Tratamento de manutenção de remissão: 12,5 a 25 mg/semana, IM, de sete/sete dias
Infliximabe	Pó liofilizado para solução concentrada (frasco-ampola) de infusão de 100 mg	Infusão em pelo menos cento e vinte minutos Tratamento de indução e manutenção de remissão: 5 mg/Kg/semana nas semanas zero, dois, seis, e a cada oito semanas após; é possível diminuir o intervalo de administração para infliximabe 5 mg/Kg a cada seis ou quatro semanas, a partir da semana quatorze de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta Tratamento da DC complicada por fístula perianal complexa: 5 mg/Kg/semana nas semanas zero, dois, seis, e a cada oito semanas após; é possível aumentar para 10 mg/Kg a cada oito semanas em caso de perda de resposta a partir da semana vigésima segunda de tratamento
Adalimumabe	Seringa preenchida de 40 mg	Injeção SC no abdome inferior ou coxa Tratamento de indução e manutenção de remissão e DC complicada por fístula perianal complexa para

adultos e crianças com peso maior ou igual a 40 Kg: 160 mg na semana zero, 80 mg na semana dois e, após, 40 mg a cada duas semanas; é possível diminuir o intervalo de administração para 40 mg semanal, a partir da semana quatro de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta Tratamento de indução e manutenção de remissão de DC complicada por fístula perianal complexa para crianças com peso menor que 40 Kg: 80 mg na semana zero, 40 mg na semana dois e, após, 10 a 20 mg a cada duas semanas		
Certolizumabe pegol	Seringa preenchida de 200 mg	Injeção SC no abdome inferior ou coxas; administrar cada seringa de 200 mg em locais distintos Tratamento de indução e manutenção de remissão: 400 mg nas semanas zero, dois, quatro, e a cada quatro semanas após
Alopurinol	Comprimido de 100 mg e 300 mg	100 mg/dia, VO, vinte e quatro/vinte e quatro horas, após as refeições

Fonte: Elaboração própria. DC: doença de Crohn, VO: via oral, IV: intravenoso, IM: intramuscular.

O tratamento de indução para remissão da DC moderada a grave deve ser inicialmente realizado com prednisona até a resolução dos sintomas e a cessação da perda e peso. Após a melhora dos sintomas, geralmente entre sete e vinte e oito dias, a dose do corticoide deve ser lentamente diminuída até a suspensão. A azatioprina também é eficaz em induzir a remissão da DC, contudo, em pacientes que não respondem após a décima semana de uso, em dose adequada, é recomendado associar o alopurinol, com concomitante redução de 50% na dose de azatioprina. Nos pacientes corticodependentes deve-se adicionar a azatioprina isolada ou em combinação com alopurinol. Como alternativa, pode-se administrar o metotrexato por via intramuscular semanal.

Em pacientes com HBI igual ou superior a oito, com comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e fezes diarreicas, sem resposta clínica significativa a corticosteroide, após seis semanas, a azatioprina mais alopurinol, a metotrexato ou com contraindicação ou toxicidade a corticosteroide ou imunossupressor, são elegíveis para a terapia de indução com biológicos – infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol. Essa terapia deverá ser suspensa se não houver resposta após duas doses, definida por redução de pelo menos três pontos no HBI ou poderá ser continuada se houver evidência de doença ativa,

determinada por sintomas clínicos ou por marcadores biológicos de inflamação, ou por achados endoscópicos. A continuidade do tratamento deverá ser avaliada a cada 12 meses. (7)

Os pacientes que alcançaram a remissão clínica são elegíveis ao tratamento de manutenção. Inicialmente, os pacientes que utilizaram o antifator de necrose tumoral (TNF), ou seja, infliximabe, adalimumabe ou certolizumabe pegol, na fase de indução, podem fazer uso da azatioprina ou metotrexato para a manutenção. Contudo, havendo falha na manutenção com esses medicamentos, pode-se utilizar algum dos anti-TNF até a falha, com reavaliação de continuidade a cada doze meses. Também pode-se reduzir a intervalo de administração dos anti-TNF infliximabe e adalimumabe durante a fase de manutenção. Os pacientes que não fizeram uso de biológico na fase de indução, também podem fazer uso de anti-TNF para a manutenção. (7)

2.7 Necessidades médicas não atendidas

A DC é uma doença inflamatória crônica, a qual se manifesta principalmente na população jovem, seu curso clínico característico é definido por fases de remissão e exacerbação dos sintomas que demandarão tratamento durante toda a vida do paciente. (13,41) A doença impacta de forma negativa a qualidade de vida dos pacientes (36) e, segundo as orientações do PCDT da DC, um dos objetivos do tratamento é a melhora da qualidade de vida dos pacientes, por meio da indução e manutenção da remissão clínica. Os medicamentos disponíveis no SUS recomendados para o manejo da DC são aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos, imunossuppressores e biológicos da classe anti-TNF alfa. (7)

Com a introdução da primeira classe de medicamentos biológicos com ação no TNF alfa, cujo primeiro medicamento registrado para o tratamento da DC foi o infliximabe, o tratamento da DC mudou significativamente. Em monoterapia ou em associação com imunossuppressores, a terapia com anti-TNF alfa se mostra eficaz para induzir e manter a remissão dos pacientes com DC moderada a grave. (42,43) Os dados existentes sugerem que o infliximabe está associado a menos hospitalizações, cirurgias e uso de corticoides, comparado com os outros anti-TNF alfa. (8)

O uso do infliximabe IV está recomendado no PCDT da DC para os pacientes com doença moderada a grave que falharam ou com contraindicação ao uso de corticoide e imunossupressor. (7)

Contudo, apesar das vantagens clínicas no uso do infliximabe, considerando que a doença requer períodos longos e intermitentes de tratamento, sua administração por via IV também pode gerar prejuízos aos pacientes. (9) A via IV é uma via complexa e invasiva que requer a presença de um profissional de saúde e o deslocamento do paciente até a unidade de saúde. (9) Além disso, a administração IV dos medicamentos anti-TNF alfa está associada a eventos adversos (EAs) associados à infusão. (8,10)

Visando superar as desvantagens da via IV, foram desenvolvidas apresentações SC de diversas terapias. A via SC permite a autoadministração do medicamento sem a necessidade do deslocamento do paciente a uma unidade de saúde e, nesses casos, sem a dependência de um profissional da saúde. Além disso, na via SC não há necessidade de infusões longas, como acontece com a infusão do infliximabe IV. Pelos motivos expostos, a via SC pode melhorar a aceitação e adesão do paciente ao tratamento e, ainda, reduzir os custos de saúde relacionados à administração de medicamentos e uso de recursos, como já observados para outras terapias que possuem versões IV e SC. (9,11) Pacientes com doenças crônicas tendem preferir a administração SC, de acordo com um estudo realizado em 2021. (44)

Um estudo realizado em pacientes com DII (61,5% com DC) em uso de medicamento biológico, que avaliou, dentre outros fatores, a disposição dos pacientes em mudar da administração IV para a SC, apontou como o principal fator motivador da mudança, a diminuição nas idas ao hospital (86%), seguido do ganho de tempo geral (78%). O estudo também apontou que 47% dos participantes estavam dispostos a realizar a mudança da administração IV para a SC. (45)

Em relação a redução dos custos com a administração SC de medicamentos, um estudo realizado no Reino Unido entre 2012 e 2013, apontou que ao longo de um curso completo de tratamento a administração SC de um determinado medicamento biológico representou uma economia de aproximadamente 2.012,00 GBP por paciente em comparação com a administração IV do medicamento. (46) Na Bélgica um estudo, no período de 2015 a 2016, mostrou que o custo médio na administração SC de um determinado medicamento biológico foi de 10,6 EUR (intervalo de confiança [IC] 95%: 9,8 a 11,3), enquanto o custo da via IV foi de 224,48 EUR (IC 95%: 221,93 a 227,03). A administração SC do medicamento levou a uma economia total de 3.832,74 EUR por ciclo de tratamento por paciente, em comparação com a administração IV. (47)

Considerando o contexto, foi desenvolvida uma apresentação SC do medicamento infliximabe, que é um biológico já bem estabelecido para terapia de DC. (7,48) De fato, a literatura aponta

que durante a pandemia de COVID-19, com a necessidade de distanciamento, pacientes fizeram a transição do uso do infliximabe IV para a apresentação SC. Os dados do mundo real monitorados durante esse período mostraram benefícios positivos no quadro clínico dos pacientes, além de outras vantagens como a redução do risco de exposição ao vírus devido às administrações domiciliares do medicamento, economia de recursos e profissionais de saúde e a possibilidade de monitoramento via telemedicina. (49)

Sendo assim, o REMSIMA® (infliximabe) SC se apresenta como uma alternativa terapêutica para o tratamento de pacientes adultos DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais no contexto do SUS.

3. Descrição da tecnologia proposta

REMSIMA® (infliximabe) SC é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino, aprovado nas apresentações de solução injetável na seringa preenchida, solução injetável na seringa preenchida com protetor de agulha e solução injetável na caneta aplicadora. (50) REMSIMA® (infliximabe) recebeu registro inicial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em 2015 (Tabela 7). (51)

Tabela 7. Registro REMSIMA® (infliximabe) pela Anvisa

Produto	Nº de registro	Data da publicação do registro	Validade do registro
REMSIMA® (infliximabe)	192160001	27/04/2015	04/2030

Fonte: ANVISA, 2023. (48)

O medicamento está indicado nas seguintes situações:

- Artrite reumatoide para redução de sinais e sintomas, prevenção de lesão articular estrutural (erosões e estreitamento do espaço articular), melhora na função física em pacientes com doença ativa já tratados com metotrexato (artrite reumatoide estabelecida) e com doença ativa ainda não tratados com metotrexato (artrite reumatoide inicial);
- Espondilite anquilosante para redução dos sinais e sintomas e melhora na função física em pacientes com doença ativa;
- Artrite psoriásica ativa e progressiva em pacientes adultos que tiveram resposta inadequada aos fármacos modificadores da doença em associação com metotrexato ou em monoterapia em pacientes que demonstraram intolerância ao metotrexato ou aqueles para os quais o metotrexato é contraindicado;
- Psoríase em placa para redução dos sinais e sintomas, melhora na qualidade de vida, no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa grave candidatos à terapia sistêmica, e para aqueles com psoríase moderada em que a fototerapia é inadequada ou imprópria;
- **DC para redução de sinais e sintomas, indução e manutenção da remissão clínica, indução da cicatrização da mucosa em adultos, melhora da qualidade de vida, em**

pacientes com DC de moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada às terapias convencionais;

- DC fistulizante para redução no número de fístulas enterocutâneas com drenagem e fístulas retovaginais e manutenção da fístula cicatrizada, redução dos sinais e sintomas, melhora na qualidade de vida;
- Colite ou RCU para redução dos sinais e sintomas, indução e manutenção de remissão clínica, indução e manutenção de cicatrização da mucosa, melhora na qualidade de vida, redução ou descontinuação do uso de corticosteroides, redução da hospitalização relacionada à colite ou retocolite ulcerativa, redução da incidência de colectomia, em pacientes com doença ativa com resposta inadequada aos tratamentos convencionais, redução da incidência de colectomia em pacientes com doença moderada ou gravemente ativa, refratária a corticosteroides IVs. (50)

No cenário internacional o REMSIMA® (infliximabe) SC possui registro desde 2019 pela *European Medicines Agency* (EMA), com indicação na DC moderada a grave similar a aprovada no Brasil. (52)

3.1 Posologia e modo de administração

Para os casos de DC ativa moderada a grave o REMSIMA® (infliximabe) SC deve ser administrado por via SC como terapia de manutenção quatro semanas após a última administração de duas infusões IV do infliximabe de 5 mg/Kg, administradas em intervalos de duas semanas. A dose recomendada é de 120 mg uma vez em duas semanas. Se um paciente não responder depois de duas doses de infusões IVs, não deve ser administrado nenhum tratamento adicional com o infliximabe. (50)

Inicialmente deve ser administrado por profissional habilitado e, após treinamento adequado na técnica de injeção SC, as aplicações podem ser feitas pelo próprio paciente em domicílio. (50)

3.2 Mecanismo de ação

O infliximabe é um anticorpo monoclonal que se liga com alta afinidade a formas solúveis e transmembranas da citocina pró-inflamatória TNF-alfa, impedindo que se ligue a seus

receptores e, dessa forma, neutraliza a atividade biológica do TNF. As atividades biológicas atribuídas ao TNF-alfa incluem: indução de citocinas pró-inflamatórias tais como as interleucinas (IL) 1 e 6, aumento da migração de leucócitos através do aumento da permeabilidade da camada endotelial e expressão de moléculas de adesão pelas células endoteliais e leucócitos, ativação da atividade funcional de neutrófilos e eosinófilos, indução de reagentes de fase aguda e outras proteínas hepáticas, assim como enzimas de degradação de tecidos produzidas por sinoviócitos e/ou condrócitos. (50)

O TNF-alfa pode se ligar a dois membros da família de receptores de TNF-alfa, a receptor TNF-alfa tipo I (TNF-R1) e receptor TNF-alfa tipo II (TNF-R2), ambos podem estar ligados a membrana ou podem ser solúveis. O TNF-R1 tem sido considerado como tendo um papel fundamental por sua capacidade de iniciar o processo de apoptose. (53)

3.3 Informações de mercado

Em consulta a base de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial, na presente data, REMSIMA® (infliximabe) SC possui três processos de patente em andamento. São eles:

- BR112018076377-2 – Apresentação; data de depósito em 26 de junho de 2017;
 - BR112020003951-9 A2 – Administração; data de depósito em 29 de agosto de 2018; e
 - BR112021016913-0 A2– Administração; data de depósito em 28 de fevereiro de 2020.
- (54)

Em consulta a Tabela de Preços da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos (CMED), o REMSIMA® (infliximabe) possui o preço máximo de venda ao governo (PMVG) de cada apresentação conforme descrito da Tabela 8.

Tabela 8. Valor CMED do REMSIMA® (infliximabe) SC.

Apresentação	Valor PMVG ICMS 0%
120 mg/mL solução injetável, 1 seringa preenchida de 1 mL	R\$ 2.312,73
120 mg/mL solução injetável, 1 seringa preenchida de 1 mL + caneta aplicadora	

120 mg/mL solução injetável, 1 seringa preenchida de 1 mL + protetor de agulha	
120 mg/mL solução injetável, 2 seringas preenchida de 1 mL	R\$ 4.625,96
120 mg/mL solução injetável, 2 seringas preenchida de 1 mL + caneta aplicadora	
120 mg/mL solução injetável, 2 seringas preenchida de 1 mL + protetor de agulha	
120 mg/mL solução injetável, 4 seringas preenchida de 1 mL	R\$ 9.251,92
120 mg/mL solução injetável, 4 seringas preenchida de 1 mL + caneta aplicadora	
120 mg/mL solução injetável, 4 seringas preenchida de 1 mL + protetor de agulha	

Fonte: CMED, 2023. (55) CMED: Preços da Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos.

3.4 Recomendação de agências internacionais de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS)

O REMSIMA® (infliximabe) SC foi avaliado em 2021 pela agência de ATS da França, *Haute Autorité de Santé*, a qual emitiu parecer favorável ao uso do medicamento para o tratamento da DC ativa fistulizante, em pacientes adultos que não responderam apesar do tratamento convencional adequado e bem conduzido (incluindo antibióticos, drenagem e terapia imunossupressora), e para DC ativa moderada a grave, em pacientes adultos que não responderam ao tratamento com corticosteroides e/ou imunossupressor ou que são contraindicados a essas terapias. (56) A agência de ATS da Austrália, *The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, avaliou o uso de REMSIMA® (infliximabe) SC em dois momentos, o primeiro em 2020 para o uso na DC grave e, o segundo em 2022 para a DC fistulizante. A agência emitiu parecer favorável ao uso do medicamento para as duas indicações. (57)

3.5 Posicionamento no mercado atual

O REMSIMA® (infliximabe) SC é citado como opção de tratamento de pacientes com DC disponível no mercado, segundo o *guideline* do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil, na posologia de 120 mg a cada dois semanas a partir da semana seis de

tratamento, após a fase de indução. Apesar disso, na parte de recomendações não há menção sobre a forma farmacêutica indicada para infliximabe. (48)

4. Descrição das tecnologias alternativas

Atualmente, o PCDT de DC, publicado em 2017, já considera o uso de infliximabe, mas na forma IV. Suas indicações cobertas nesse documento são: tratamento em primeira linha nos casos de DC com fistulas perianais complexas, tratamento de indução da DC moderada a grave em pacientes com HBI maior ou igual a oito e sem resposta a clínica a corticosteroides, tratamento de manutenção da DC em remissão após indução. (7) Sendo assim, por se tratar de uma proposta de incorporação de nova apresentação de fármaco já disponível, a forma IV do infliximabe é o comparador mais adequado.

O PCDT recomenda o tratamento com infliximabe em infusão IV durante pelo menos 2 horas, na dose de 5 mg/kg nas semanas zero, dois e seis para a fase de indução. Na fase de manutenção a dose deve ser 5 mg/kg a cada oito semanas, podendo diminuir o intervalo de administração a cada seis ou quatro semanas a partir da semana quatorze, em caso de resposta parcial ou perda de resposta. (7)

Segundo a bula, a posologia do infliximabe IV para a DC moderada a grave para a indução é de 5 mg/kg administrado em dose única durante duas horas, nas semanas zero, dois e seis; na fase de manutenção a dose deve ser 5 mg/kg a cada oito semanas. Caso não ocorra a resposta completa, pode ser considerado o ajuste da dose para 10 mg/kg. Na doença fistulizante, a dose é de 5 mg/kg administrada por um período mínimo de duas horas, seguida por doses adicionais de 5 mg/kg nas semanas dois e seis. Para o tratamento continuado devem ser administradas doses de 5 mg/kg a cada oito semanas ou readministração. (58)

5. Evidências científicas

5.1 Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 9).

Tabela 9. Questão estruturada no formato PICO.

P - População	Pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais
I - Intervenção	REMSIMA® (infliximabe) por via SC.
C - Comparação	Infliximabe por via IV.
O - Desfechos	Eficácia (atividade da doença, resposta clínica, remissão clínica, resposta endoscópica, remissão endoscópica), segurança e qualidade de vida relacionada à saúde.
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: elaboração própria. SC: subcutânea; IV: intravenosa; DC: doença de Crohn.

Pergunta: REMSIMA® (infliximabe) por via SC é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais frente ao infliximabe IV?

5.1.1 Intervenção

REMSIMA® (infliximabe) por via SC.

5.1.2 População

Pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

5.1.3 Comparação

Infliximabe por via IV.

Infliximabe IV já está disponível para o tratamento de pacientes com DC moderada a grave, segundo o PCDT da doença, publicado em 2017. (7) Por isso, essa terapia foi considerada o comparador mais adequado.

5.2 Estratégia de busca

5.2.1 Fontes de dados

Buscaram-se revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram REMSIMA® (infliximabe) por via SC no tratamento de pacientes com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais. As buscas eletrônicas foram realizadas até março de 2023 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Embase (Anexo 3).

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

5.2.2 Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente (Tabela 10). Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. Não foi inserido comparador na estratégia original, para que esta fosse mais sensível e menos específica. Foi planejado que a seleção dos estudos com o comparador de interesse seria feita após leitura das publicações.

As estratégias de buscas encontram-se descritas na Tabela 11.

Tabela 10. Termos utilizados nas estratégias de busca.

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro – revisão sistemática + ECR
PUBMED	("Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohn's Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR "Ileocolitis" OR "Colitis, Granulomatous" OR "Granulomatous Colitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis")	("Infliximab"[Mesh] OR "Infliximab" OR "Mab cA2" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "Antibody cA2, Monoclonal" OR "cA2, Monoclonal Antibody" OR "Infliximab-dyyb" OR "Infliximab dyyb" OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab abda" OR "remsima")	((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))
LILACS	("Doença de Crohn" OR "Crohn Disease" OR "Enfermedad de Crohn" OR "Colite Granulomatosa" OR "Enterite Granulomatosa" OR "Enterite Regional" OR "Ileocolite" OR "Ileíte Regional" OR "Ileíte Terminal")	("Infliximab" OR "Anticorpo Monoclonal cA2" OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab-dyyb" OR "Infliximabe" OR "MAB cA2" OR "remsima")	-
CRD	(Crohn Disease)	(infliximab OR Remsima)	-
BIBLIOTECA COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees #2 "Crohn's Disease" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Inflammatory Bowel Disease 1"	#4 MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees #5 "MAB cA2" OR "Antibody cA2, Monoclonal" OR "cA2, Monoclonal Antibody" OR "Monoclonal Antibody"	-

CONFIDENCIAL

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

	OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Regional Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Ileocolitis" OR "Granulomatous Colitis" OR "Colitis, Granulomatous"	cA2" OR "Infliximab dyyb" OR "Infliximab-dyyb" OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab abda"	
	#3 #1 OR #2	#6 #4 OR #5	
EMBASE	('crohn disease'/exp OR 'crohn disease' OR 'crohn`s disease' OR 'crohns disease' OR 'cleron disease' OR 'enteritis regionalis' OR 'intestinal tract, regional enteritis' OR 'morbus crohn' OR 'regional enteritis' OR 'regional enterocolitis')	('infliximab'/exp OR 'abp 710' OR 'abp710' OR 'bcd 055' OR 'bcd055' OR 'bow 015' OR 'bow015' OR 'cmab 008' OR 'cmab008' OR 'ct p13' OR 'ctp13' OR 'gb 242' OR 'gb242' OR 'gp 1111' OR 'gp1111' OR 'infliximab' OR 'infliximab abda' OR 'infliximab axxq' OR 'infliximab dyyb' OR 'infliximab qbtx' OR 'infliximab-abda' OR 'infliximab-axxq' OR 'infliximab-dyyb' OR 'infliximab-qbtx' OR 'ixifi' OR 'pf 06438179' OR 'pf 6438179' OR 'pf06438179' OR 'pf6438179' OR 'remsima' OR 'sti 002' OR 'sti002' OR 'ta 650' OR 'ta650')	('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

Fonte: elaboração própria. CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; ECR: ensaio clínico randomizado.

CONFIDENCIAL

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

Tabela 11. Estratégias de busca.

PUBMED

▪ BUSCA SENSIBILIZADA – REVISÃO SISTEMÁTICA + ECR

((("Crohn Disease"[Mesh] OR "Crohn Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohn's Disease" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR "Ileocolitis" OR "Colitis, Granulomatous" OR "Granulomatous Colitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Regional Ileitis")) AND (("Infliximab"[Mesh] OR "Infliximab" OR "MAb cA2" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "Antibody cA2, Monoclonal" OR "cA2, Monoclonal Antibody" OR "Infliximab-dyyb" OR "Infliximab dyyb" OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab abda" OR "remsima")))) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 2.932 títulos.

LILACS

▪ BUSCA SIMPLES

((("Doença de Crohn" OR "Crohn Disease" OR "Enfermedad de Crohn" OR "Colite Granulomatosa" OR "Enterite Granulomatosa" OR "Enterite Regional" OR "Ileocolite" OR "Ileíte Regional" OR "Ileíte Terminal")) AND (("Infliximab" OR "Anticorpo Monoclonal cA2" OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab-dyyb" OR "Infliximabe" OR "MAb cA2" OR "remsima"))

Resultados: 0 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(Crohn Disease) AND (infliximab OR Remsima)

Resultados: 61 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

#1 MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees

#2 "Crohn's Disease" OR "Regional Enteritis" OR "Crohn's Disease" OR "Crohn's Enteritis" OR "Inflammatory Bowel Disease 1" OR "Enteritis, Granulomatous" OR "Granulomatous Enteritis" OR "Enteritis, Regional" OR "Terminal Ileitis" OR "Ileitis, Terminal" OR "Regional Ileitis" OR "Ileitis, Regional" OR "Regional Ileitides" OR "Ileocolitis" OR "Granulomatous Colitis" OR "Colitis, Granulomatous"

#3 #1 OR #2

#4 MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees

#5 "MAb cA2" OR "Antibody cA2, Monoclonal" OR "cA2, Monoclonal Antibody" OR "Monoclonal Antibody cA2" OR "Infliximab dyyb" OR "Infliximab-dyyb" OR "Infliximab-abda" OR "Infliximab abda"

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

Resultados: 16 títulos (revisão completa).

EMBASE

▪ BUSCA SENSIBILIZADA – REVISÃO SISTEMÁTICA + ECR

('crohn disease'/exp OR 'crohn disease' OR 'crohn`s disease' OR 'crohns disease' OR 'cleron disease' OR 'enteritis regionalis' OR 'intestinal tract, regional enteritis' OR 'morbus crohn' OR 'regional enteritis' OR 'regional enterocolitis') AND ('infliximab'/exp OR 'abp 710' OR 'abp710' OR 'bcd 055' OR 'bcd055' OR 'bow 015' OR 'bow015' OR 'cmab 008' OR 'cmab008' OR 'ct p13' OR 'ctp13' OR 'gb 242' OR 'gb242' OR 'gp 1111' OR 'gp1111' OR 'infliximab' OR 'infliximab abda' OR 'infliximab axxq' OR 'infliximab dyyb' OR 'infliximab qbtx' OR 'infliximab-abda' OR 'infliximab-axxq' OR 'infliximab-dyyb' OR 'infliximab-qbtx' OR 'ixifi' OR 'pf 06438179' OR 'pf 6438179' OR 'pf06438179' OR 'pf6438179' OR 'remsima' OR 'sti 002' OR 'sti002' OR 'ta 650' OR 'ta650') AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis')

Resultados: 2.036 títulos.

Fonte: elaboração própria. CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; ECR: ensaio clínico randomizado.

5.3 Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos na íntegra que atenderam às seguintes características:

- Revisões sistemáticas com ou sem com meta-análises e ECRs;
- Incluindo pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais em uso de REMSIMA® (infliximabe) por via SC;
- Em comparação direta ou indireta com infliximabe IV.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: estudos de delineamento de revisões narrativas, estudos observacionais comparativos ou não, estudos observacionais do tipo caso-controle, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) e estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

5.4 Seleção e extração

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Foram realizadas duas etapas de seleção, sendo em uma considerados títulos e resumos e a segunda o texto completo. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

Ainda, a extração também foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor. Os dados coletados nessa etapa envolveram as seguintes variáveis: autor, ano, países em que o estudo foi conduzido (não aplicável para revisões sistemáticas), desenho do estudo, população, intervenção, comparações, desfechos principais, resultados e limitações. Esta tabela também é apresentada como um resumo dos resultados na Tabela 14. A síntese dos dados extraídos foi realizada de forma narrativa.

5.1 População alvo

Pacientes com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

5.1.1 Avaliação do risco de viés

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (59), os estudos incluídos na revisão foram analisados de acordo com o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo (Tabela 12).

A avaliação do risco de viés foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 3 deste documento.

Tabela 12. Instrumentos de avaliação de risco de viés por desenho de estudo.

Desenho de estudo	Ferramenta
Revisão sistemática	AMSTAR-2 (60)
ECRs	<i>Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials</i> – versão 2.0 (RoB 2.0) (61)
Estudos observacionais - coorte com grupo comparador	Newcastle-Ottawa para coorte (62)
Estudos observacionais – coorte com grupo comparador	<i>Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions</i> (ROBINS-1) (63)
Estudos quasi-experimentais	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for quasi-experimental studies</i> (64)
Estudos observacionais – coorte sem comparador	<i>Joanna Briggs Institute (JBI) Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies</i> (65)

Fonte: elaboração própria. ECR: ensaio clínico randomizado.

5.1.2 Qualidade da evidência

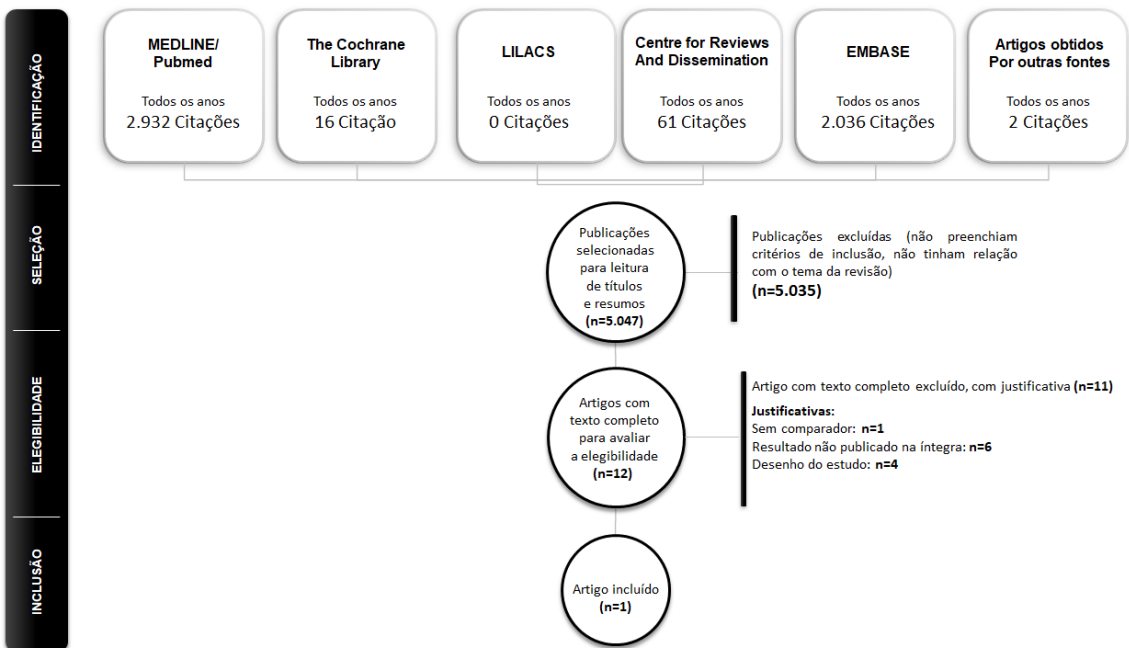
Ainda, segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (59), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. Para tal, foi utilizado o sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). A avaliação da qualidade ou “força” da evidência foi realizada por dois revisores, sendo as divergências solucionadas após consulta a um terceiro revisor.

5.2 Resultados da busca realizada (eficácia e segurança)

Após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 5.047 citações foram localizadas. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 12 citações para leitura na íntegra. Dessas, uma citação foi selecionada e incluída nesta revisão (Figura 1; Tabela 13).

Os resultados encontram-se descritos ao longo do texto. Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 5.

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.



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

Tabela 13. Estudos incluídos para análise.

Autor	Publicação	Ano	Referência
1. Schreiber <i>et al.</i>	<i>Gastroenterology</i>	2021	(66)

Fonte: elaboração própria.

5.2.1 Descrição dos estudos selecionados

Foi incluído um ECR, aberto e de fase I (66) que avaliou o uso de CT-P13 SC *versus* CT-P13 IV em pacientes com DII, inclusive DC. A nomenclatura CT-P13 é utilizada como um sinônimo de REMSIMA® (infliximabe) na literatura, por se tratar de um biossimilar. Assim, de forma a facilitar o entendimento, esse termo será adotado na descrição das evidências.

A tabela abaixo resume as principais características e resultados desse estudo.

Tabela 14. Estudos incluídos para análise.

Autor, data		Schreiber, 2021 (66)
Locais de condução do estudo		Bósnia e Herzegovina, Bulgária, Croácia, República Checa, Alemanha, Estônia, Coreia do Sul, Hungria, Israel, Letônia, Polônia, Portugal, Rússia, Eslováquia, Espanha e Ucrânia.
Fontes de financiamento		Celltrion, Inc. (Incheon, Republic of Korea)
Desenho		ECR de fase I, aberto
População		Pacientes com DII (40,5% da amostra total apresentada DC)
Intervenção e comparadores		CT-P13 SC (N=66) CT-P13 IV (N=65)
Desfechos principais		
SIBDQ – qualidade de vida	<i>Varição a partir do baseline até semana 30 – média (DP)</i> • CT-P13 SC: 16,0 (13,80) • CT-P13 IV: 15,3 (13,16) <i>Varição a partir do baseline até semana 54 – média (DP)</i> • CT-P13 SC: 15,5 (15,35) • CT-P13 IV: 16,3 (11,84)	
SES-CD – atividade endoscópica da doença	<i>Varição a partir do baseline até semana 22 – média (DP)</i> • CT-P13 SC: -8,87 (7,586) • CT-P13 IV: -4,43 (4,756) <i>Varição a partir do baseline até semana 54 – média (DP)</i> • CT-P13 SC: -10,15 (8,754) • CT-P13 IV: -6,40 (4,904)	
CDAI – atividade da doença, remissão clínica e resposta clínica	<i>Varição a partir do baseline até semana 30 – média (DP)</i> • CT-P13 SC: -195,74 (100,68) • CT-P13 IV: -187,09 (93,87) <i>Varição a partir do baseline até semana 54 – média (DP)</i> • CT-P13 SC: -210,00 (104,69) • CT-P13 IV: -210,96 (78,39) <i>Proporção de pacientes que alcançaram resposta clínica segundo escore CDAI – 30 semanas</i> • CT-P13 SC: 67,9% • CT-P13 IV: 64,0% <i>Proporção de pacientes que alcançaram remissão clínica segundo escore CDAI – 30 semanas</i> • CT-P13 SC: 64,3% • CT-P13 IV: 56,0%	

Resposta clínica e remissão clínica endoscópicas	<i>Proporção de pacientes que alcançaram resposta clínica endoscópica – 22 semanas</i>
	• CT-P13 SC: 78,6% • CT-P13 IV: 42,9%
	<i>Proporção de pacientes que alcançaram resposta clínica endoscópica – 54 semanas</i>
	• CT-P13 SC: 75,0% • CT-P13 IV: 80,0%
Segurança	<i>Proporção de pacientes que alcançaram remissão clínica endoscópica – 22 semanas</i>
	• CT-P13 SC: 35,7% • CT-P13 IV: 14,3%
	<i>Proporção de pacientes que alcançaram remissão clínica endoscópica – 54 semanas</i>
	• CT-P13 SC: 50,0% • CT-P13 IV: 50,0%
Segurança	<i>Proporção de pacientes com ≥1 EA emergente do tratamento ≥30 semanas</i>
	• CT-P13 SC: 47,0 % • CT-P13 IV: 32,3%
	<i>Proporção de pacientes com ≥1 EA grave emergente do tratamento ≥30 semanas</i>
	• CT-P13 SC: 4,5 % • CT-P13 IV: 4,6%

Fonte: elaboração própria. IC: intervalo de confiança; ECR: ensaio clínico randomizado; CT-P13: REMSIMA® (infliximabe); CDAI: *Crohn's Disease Activity Index*; SIBDQ: *Simplified Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IV: intravenoso; SC: subcutâneo; SES-CD: *Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease*; EA: evento adverso; DP: desvio padrão; DII: doença inflamatória intestinal; DC: doença de Crohn.

Antes de iniciar a descrição detalhada da metodologia e resultados, faz-se necessário um pequeno resumo das medidas de atividade da doença descritas no estudo para melhor compreensão dos achados. Nesse estudo, foram utilizados dois instrumentos para pacientes com DC: *Simplified Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (SIBDQ), *Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease* (SES-CD) e *Crohn's Disease Activity Index* (CAI).

O SIBDQ é um instrumento que avalia a qualidade de vida em pacientes com DII. Ele contempla dez questões agrupadas em quatro dimensões (social, emocional, sistêmica e intestinal). Cada questão é respondida através de uma escala de Likert de sete pontos, que varia de um (problema grave) a sete (nenhum problema), gerando um escore absoluto de dez a 70 pontos em que

maiores valores indicam melhor qualidade de vida e valores abaixo de 50 pontos indicam baixa qualidade de vida. (67)

O SES-CD é um instrumento que avalia a atividade endoscópica da DC através de quatro variáveis: superfície intestinal acometida, superfície intestinal ulcerada, presença de estenose e presença de ulcerações. Cada uma dessas variáveis deve ser pontuada em cada um dos cinco segmentos intestinais avaliados – íleo terminal, cólon direito, cólon esquerdo, cólon transversal e reto. Cada variável é pontuada de zero a três, com maiores valores indicando maior comprometimento, o que resulta em um escore total que varia de zero a 56 pontos, com maiores valores indicando maior comprometimento endoscópico. (68) No presente estudo, resposta endoscópica foi definida como redução $\geq 50\%$ no escore SES-CD a partir do *baseline*. Já a remissão endoscópica foi definida como escore absoluto SES-CD ≤ 2 pontos.

Já o CDAI é um instrumento que mensura a atividade da DC. Isso é feito através de um cálculo derivado da soma dos produtos de uma lista com oito itens, e multiplicado pelo peso de cada item para definir a gravidade da atividade da DC. Tais itens contemplam desde sintomas intestinais até MEIs. Valores ≥ 150 pontos indicam remissão da doença, enquanto valores acima de 150 indicam doença ativa e valores acima de 450 indicam doença gravemente ativa. (69) No presente estudo, uma redução ≥ 100 pontos a partir do *baseline* no escore CDAI indicou resposta clínica (resposta CDAI-100). Já a remissão clínica foi definida como escore CDAI absoluto < 150 pontos.

ECR – NCT02883452

Schreiber, 2021

Schreiber *et al.*, 2021 (66) conduziram um ECR aberto, multicêntrico e de fase 1, com o objetivo de avaliar a farmacocinética, eficácia e segurança de CT-P13 SC versus CT-P13 IV em pacientes com DII. O presente artigo reporta dos resultados da parte dois da análise, que avalia a não inferioridade de CT-P13 SC frente CT-P13 IV, enquanto a parte um avaliou a dose.

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 75 anos, com DC ou RCU ativas, com duração da doença ≥ 3 meses antes da administração da intervenção do estudo *naïves* de anti-TNF, e que não receberam medicamentos biológicos para DC ou RCU. Ainda, os pacientes deveriam ter recebido terapias convencionais para RCU (corticosteroides em monoterapia ou em combinação com tiopurinas e aminosalicilatos) ou DC (corticosteroides e/ou imunomoduladores), mas sem

resposta apesar de uso de curso adequado das terapias. Especificamente para pacientes com DC, eles deveriam apresentar *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) de 220 a 450 pontos, o que indica doença moderada a grave. Foram excluídos pacientes com exposição ou diagnóstico de tuberculose e que possuíam alergia a qualquer um dos incipientes das formulações ou a qualquer proteína murina e/ou humana e com hipersensibilidade a produtos de imunoglobulina.

O estudo foi desenhado com uma fase de indução/*dose-loading* entre as semanas zero e seis na qual todos os pacientes receberam CT-P13 5 mg/kg IV (semana zero e semana dois). Na semana seis, todos os pacientes que receberam as duas doses completas de CT-P13 IV e que foram julgados pelos investigadores como sem preocupações de segurança foram randomizados na proporção de 1:1 para receberem CT-P13 SC ou CT-P13 IV. Durante a fase de manutenção que foi da semana seis a semana 54, os pacientes do grupo CT-P13 SC receberam dose de 120 mg (pacientes com <80 kg) ou 240 mg (pacientes com ≥80 kg) por via SC a cada duas semanas. Já os pacientes do grupo CT-P13 IC receberam dose de 5 mg/kg por via IV a cada oito semanas das semanas seis a 22, quando o desfecho primário foi avaliado. A observação clínica desses pacientes continuou até a semana 30, ou seja, oito semanas após última dose de CT-P13 IV. A partir da semana 30, os pacientes do grupo CT-P13 IV passaram a receber CT-P13 SC a cada duas semanas em dose de 120 mg para aqueles com peso <80 kg e de 240 mg para aqueles com peso ≥80 kg, até a semana 54.

O desfecho primário foi a concentração sérica mínima (C_{trough}) na semana 22, sendo um desfecho farmacocinético de não inferioridade (margem de não inferioridade de 80% do limite inferior do IC 90 da razão geométrica da média dos mínimos quadrados dessa medida). Os desfechos secundários foram de eficácia (gerais e específicos para DC: SIBDQ, SES-CD e CDAI) e de segurança.

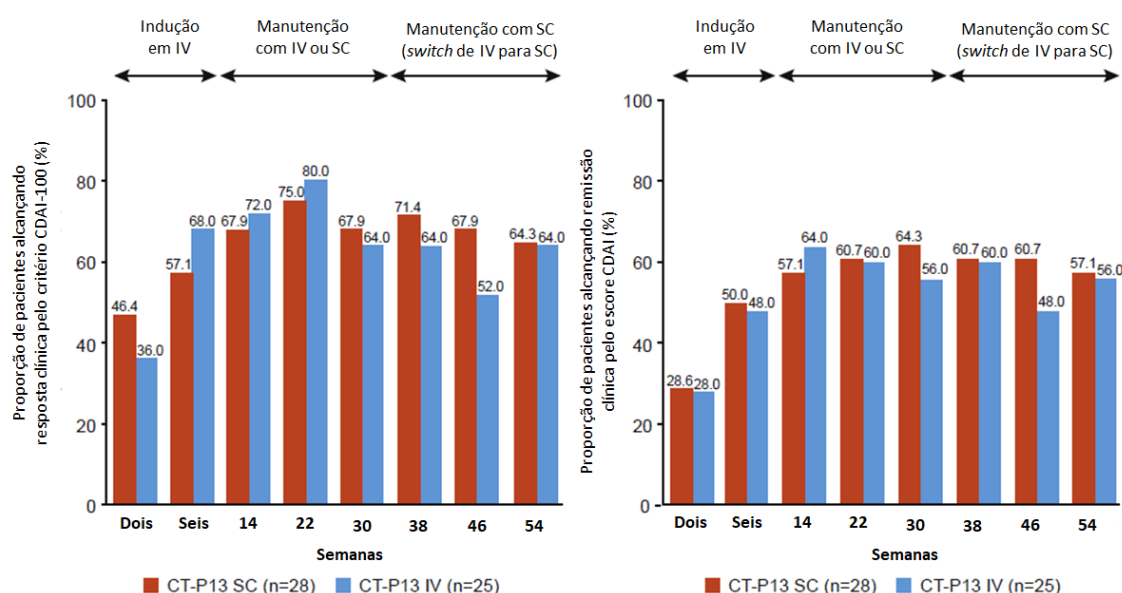
Foram incluídos 66 pacientes no grupo CT-P13 SC e 65 no grupo CT-P13 IV. Desses, 28 (42,4%) e 25 (38,5%) possuíam DC em cada grupo, respectivamente. De uma forma geral, as características demográficas e clínicas foram bem balanceadas tanto para a amostra total quanto no subgrupo de pacientes com DC. Para fins dessa revisão, serão descritos preferencialmente resultados para a população com DC quando esses forem disponibilizados. Ainda, resultados para a população geral serão descritos apenas se os resultados por indicação não estiverem disponíveis.

Assim, o desfecho primário foi avaliado para a amostra total e identificou que a média da C_{trough} em 22 semanas foi maior no grupo CT-P13 SC (21,45 mcg/mL [desvio padrão {DP}: 9,86; percentual do coeficiente de variação: 45,98%]) que no grupo comparador (2,93 mcg/mL [DP:

2,61; percentual do coeficiente de variação: 45,98%)). Na análise de covariância, a razão geométrica da média dos mínimos quadrados foi de 1.154,17% (IC 90%: 786,37 a 1.694,00), ultrapassando a margem de não inferioridade de 80% do limite inferior do IC 90%, alcançando o critério de não inferioridade em termos de Ctrough em 22 semanas.

A eficácia foi avaliada por indicação. Para pacientes com DC, as proporções de pacientes que alcançaram resposta clínica (CDAI-100: redução ≥ 100 pontos a partir do *baseline* no escore CDAI) e remissão clínica foi similar entre os grupos de tratamento até a semana 30 (Figura 2).

Figura 2. Proporção de pacientes que alcançaram resposta clínica e remissão clínica segundo escore CDAI.



Fonte: Schreiber, 2021. (66) CT-P13: REMSIMA® (infliximabe); CDAI: *Crohn's Disease Activity Index*; IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

Ainda, os escores de SES-CD apresentaram valores reduzidos similares em ambos os grupos na semana 22 (Tabela 15). As proporções de pacientes que alcançaram resposta endoscópica ou remissão endoscópica não diferiram significativamente entre os grupos na semana 22 (p-valor=0,1564 e p-valor=0,6126, respectivamente - Tabela 16) e foram observados valores similares de melhora nas médias do SIBDQ até a semana 30 (Tabela 17).

Destaca-se que na segunda fase de manutenção, quando os pacientes do grupo CT-P13 IV passaram a usar CT-P13 SC até a semana 54, os resultados de eficácia dos pacientes que fizeram *switch* foram similares ao grupo CT-P13 SC original, conforme descritos nas tabelas abaixo e na Figura 2.

Tabela 15. Escore SES-CD.

CT-P13 SC (n=28)					CT-P13 IV (n=25)			
	n	Média (DP)	n	Variação a partir do <i>baseline</i> – média (DP)	n	Média (DP)	n	Variação a partir do <i>baseline</i> – média (DP)
Escore SES-CD								
Baseline	21	10,86 (8,28)	–	–	16	8,06 (5,82)	–	–
Semana 22	19	3,16 (2,43)	15	–8,87 (7,586)	12	4,58 (3,96)	7	–4,43 (4,756)
Semana 54	17	2,24 (2,36)	13	–10,15 (8,754)	14	2,71 (2,79)	10	–6,40 (4,904)

Fonte: Schreiber, 2021. (66) SES-CD: *Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease*; DP: desvio padrão; CT-P13: REMSIMA® (infliximabe); IV: intravenoso; SC: subcutâneo.

Tabela 16. Resposta e remissão endoscópica.

	CT-P13 SC (n=28)	CT-P13 IV (n=25)
Pacientes que alcançaram resposta endoscópica - n/N (%)¹		
Semana 22	11/14 (78,6)	3/7 (42,9)
Semana 54	9/12 (75,0)	8/10 (80,0)
Pacientes que alcançaram remissão endoscópica - n/N (%)²		
Semana 22	5/14 (35,7)	1/7 (14,3)
Semana 54	6 /12 (50,0)	5/10 (50,0)

Fonte: Schreiber, 2021. (66) SES-CD: *Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease*; CT-P13: REMSIMA® (infliximabe); IV: intravenoso; SC: subcutâneo. ¹ Definido como redução ≥50% no escore SES-CD a partir do baseline.

² Definido como escore absoluto SES-CD ≤2 pontos.

Tabela 17. Escores SIBDQ e CDAI.

	CT-P13 SC (n=28)			CT-P13 IV (n=25)		
	n	Média (DP)	Variação a partir do <i>baseline</i> – média (DP)	n	Média (DP)	Variação a partir do <i>baseline</i> – média (DP)
Escore SIBDQ						
Baseline	28	37,1 (12,73)	–	25	37,8 (11,37)	–
Semana 2	28	46,9 (9,96)	9,8 (10,95)	24	44,6 (12,75)	6,4 (7,03)
Semana 6	28	47,4 (12,00)	10,3 (12,67)	25	48,8 (12,73)	10,9 (9,31)
Semana 14	26	49,7 (13,10)	12,6 (14,45)	25	49,2 (11,82)	11,4 (10,97)
Semana 22	24	51,0 (10,31)	13,5 (16,13)	21	53,5 (11,98)	16,3 (12,25)
Semana 30	24	53,6 (9,35)	16,0 (13,80)	18	53,4 (12,07)	15,3 (13,16)
Semana 54	22	53,6 (9,61)	15,5 (15,35)	18	53,2 (12,50)	16,3 (11,84)
Escore CDAI						
Baseline	28	296,38 (59,21)	–	25	294,75 (59,90)	–
Semana 2	28	194,89 (74,94)	–101,49 (83,34)	24	191,03 (79,25)	–99,66 (71,88)
Semana 6	28	164,99 (96,36)	–131,40 (103,75)	25	144,94 (80,12)	–149,81 (83,56)
Semana 14	27	136,29 (85,92)	–160,64 (100,96)	25	131,47 (71,44)	–163,28 (84,17)
Semana 22	24	106,55 (80,46)	–193,00 (89,09)	21	105,08 (60,97)	–194,43 (74,28)
Semana 30	24	103,81 (88,43)	–195,74 (100,68)	20	106,44 (67,71)	–187,09 (93,87)
Semana 38	24	96,53 (94,34)	–203,03 (110,30)	19	88,17 (69,01)	–207,22 (89,79)
Semana 46	23	95,01 (107,14)	–205,45 (129,43)	18	102,32 (83,81)	–187,69 (101,70)
Semana 54	22	92,03 (77,62)	–210,00 (104,69)	18	79,05 (58,96)	–210,96 (78,39)

Fonte: Schreiber, 2021. (66) CT-P13: REMSIMA® (infleximabe); CDAI: *Crohn's Disease Activity Index*; SIBDQ: *Simplified Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*; IV: intravenoso; SC: subcutâneo; DP: desvio padrão.

A segurança, inclusive a imunogenicidade, foram avaliadas para a população total. Até a semana 30, a proporção de pacientes com anticorpos anti terapia não diferiu estatisticamente entre os grupos (na semana 30 CT-P13 SC: 37,9%; CT-P13 IV: 53,8%; p-valor=0,0805). Na semana 22, que foi a janela de avaliação do desfecho primário, a proporção de pacientes com anticorpos neutralizantes foi maior no grupo CT-P13 IV (18,5%) que no grupo CT-P13 SC (6,1%). Considerando todas as 54 semanas do estudo, as proporções de pacientes que apresentaram *status* positivo para anticorpos anti-terapia foi similar entre os grupos (CT-P13 SC: 69,7%; CT-P13 IV: 63,5%). Entretanto a proporção e pacientes com anticorpos neutralizantes foi maior no grupo CT-P13 IV (18,2%) que no grupo CT-P13 SC (36,9%).

Durante a primeira fase de manutenção, (semana seis até semana 30), os EAs emergentes do tratamento ocorreram em 57,6% dos pacientes do grupo CT-P13 SC e em 49,2% dos pacientes do grupo CT-P13 IV (p-valor=0,3833). As proporções de EAs emergentes do tratamento relacionados ao medicamento foram de 33,3% e 23,1% (p-valor=0,2448), respectivamente. As proporções de EAs graves emergentes do tratamento também não diferiram significativamente entre os grupos (p-valor=0,4403) apesar de numericamente menor para pacientes que receberam CT-P13 SC, sendo de 3,0% para o grupo CT-P13 SC e de 6,2% para o grupo CT-P13 IV. Apenas pacientes do grupo CT-P13 IV reportaram EAs emergentes do tratamento que levaram a descontinuação da terapia, e a proporção de pacientes que reportaram tal evento foi de 4,6%.

Especificamente para os EAs de interesse especial, foram observados dois casos de reação relacionada à infusão no grupo CT-P13 IV (3,1%) no período até a semana 30. Ambos os pacientes que apresentaram esse evento eram positivos para anticorpo anti-terapia e anticorpo neutralizante, os eventos foram de intensidade grau 2 e um caso, que ocorreu na semana 14 levou à retirada do paciente do estudo. Ainda um paciente (1,5%) do grupo CT-P13 SC apresentou reação sistêmica à injeção de intensidade grau 1, durante a fase de manutenção até a semana 30. Esse paciente reportou o evento na semana 20 e apresentou anticorpo anti-terapia positivo, mas anticorpo neutralizante negativo. Também foi reportado um caso de hipersensibilidade do tipo tardio no grupo CT-P13 SC, sendo de intensidade grau 1 e ocorrendo dois dias após injeção da semana seis. Esse paciente possuía anticorpo anti-terapia negativo. A reação no local da injeção localizada (todos os casos de graus 1 e 2) foi reportada por 16,7% dos pacientes do grupo CT-P13 SC e por 1,5% dos pacientes do grupo CT-P13 IV. A proporção de infecções durante a manutenção até semana 30) foi de 16,7% e de 16,9% nos grupos CT-P13 SC e CT-P13 IV, respectivamente, sendo todos os casos de grau 1 a 2. Os resultados em até 30 semanas e após 30 semanas de estudo estão descritos na Tabela 18.

Tabela 18. Desfechos de segurança.

	Semanas seis até <semana 30		≥ semana 30	
	CT-P13 SC (n=66)	CT-P13 IV (n=65)	CT-P13 SC (n=66)	CT-P13 IV (n=65)
Nº total de EAs emergentes do tratamento	111	80	121	58
Pacientes com ≥1 EA emergente do tratamento - n (%)	38 (57,6)	32 (49,2)	31 (47,0)	21 (32,3)
Relacionado ao tratamento do estudo	22 (33,3)	15 (23,1)	13 (19,7)	12 (18,5)
Não relacionado ao tratamento do estudo	26 (39,4)	27 (41,5)	27 (40,9)	13 (20,0)
Nº total de EAs graves emergentes do tratamento	2	4	3	5
Pacientes com ≥1 EA grave emergente do tratamento - n (%)	2 (3,0)	4 (6,2)	3 (4,5)	3 (4,6)
Relacionado ao tratamento do estudo	0	1 (1,5) ¹	1 (1,5) ²	2 (3,1) ³
Não relacionado ao tratamento do estudo	2 (3,0)	3 (4,6)	2 (3,0)	2 (3,1)
Nº total de EAs emergentes do tratamento que levaram à descontinuação do estudo	0	3	1	0
Pacientes com ≥1 EA emergente do tratamento que levaram à descontinuação do estudo - n (%)	0	3 (4,6)	1 (1,5)	0
Relacionado ao tratamento do estudo	0	3 (4,6)	1 (1,5)	0
Nº total de EAs emergentes do tratamento classificados como reações relacionadas à infusão	NA	2	NA	NA
Pacientes com ≥1 EA emergente do tratamento classificado como reações relacionadas à infusão - n (%)	NA	2 (3,1)	NA	NA
Nº total de EAs emergentes do tratamento classificados como reações sistêmicas à injeção	1	NA	1	0
Pacientes com ≥1 EA emergente do tratamento classificado como reações sistêmicas à injeção - n (%)	1 (1,5)	NA	1 (1,5)	0
Nº total de EAs emergentes do tratamento classificados como hipersensibilidade atrasada	1	0	1	0

Pacientes com ≥ 1 EA emergente do tratamento classificado como hipersensibilidade atrasada - n (%)	1 (1,5)	0	1 (1,5)	0
Nº total de EAs emergentes do tratamento classificados como reações localizadas no local da injeção	25	1	25	13
Pacientes com ≥ 1 EA emergente do tratamento classificado como reações localizadas no local da injeção - n (%)	11 (16,7)	1 (1,5)	7 (10,6)	2 (3,1)
Nº total de EAs emergentes do tratamento classificados como infecção	15	12	19	12
Pacientes com ≥ 1 EA emergente do tratamento classificado como infecção - n (%)	11 (16,7)	11 (16,9)	12 (18,2)	9 (13,8)
Nº total de EAs emergentes do tratamento classificados como malignidade	0	0	1	0
Pacientes com ≥ 1 EA emergente do tratamento classificado como malignidade - n (%)	0	0	1 (1,5)	0

Fonte: Schreiber, 2021. (66) CT-P13: REMSIMA® (infliximabe); EA: evento adverso; IV: intravenoso; SC: subcutâneo; NA: não se aplica. ¹Um paciente com retocolite vivenciou um EA grave emergente do tratamento de grau 3 de tuberculose disseminada após semana 14, o paciente se recuperou após tratamento, mas o paciente foi retirado do estudo. ²Um pacientes com DC vivenciou EA grave emergente do tratamento de grau 3 de câncer de pulmão de células não pequenas após semana 50, o evento levou a descontinuação do estudo. ³ Um pacientes com RCU vivenciou um EA grave emergente do tratamento de grau 3 com pneumonia após semana 32 e um EA grave emergente do tratamento de grau 3 de bronquite após semana 52 e outro pacientes vivenciou um EA grave emergente do tratamento de grau 3 de aborto espontâneo após semana 54.

Os autores concluíram que CT-P13 SC foi não inferior a CT-P13 IV em termos de farmacocinética em pacientes com DII ativa. Especificamente para pacientes com DC ativa, os resultados de eficácia, e segurança sugeriram similaridades entre as formas farmacêuticas, com resultados comparáveis inclusive após *switch* entre CT-P13 IV e CT-P13 SC.

5.2.2 Análise da qualidade da evidência

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho conforme apresentado na Tabela 19. Os principais motivos para redução da qualidade da evidência foram: alto risco de viés por

se tratar de um estudo aberto e evidência indireta por apresentar resultados não específicos para DC. A tabela completa conforme a metodologia GRADE encontram-se no Anexo 6.

Tabela 19. Classificação da qualidade da evidência.

Desfecho	Classificação
Qualidade de vida	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Atividade da doença	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta clínica	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão clínica	() Alta (X) Moderada () Baixa () Muito baixa
Resposta clínica endoscópica	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Remissão clínica endoscópica	(X) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	() Alta () Moderada (X) Baixa () Muito baixa

Fonte: elaboração própria

5.3 Outras evidências científicas

Foram descritas separadamente nessa seção evidências científicas que não estavam de acordo com os critérios de elegibilidade (estudo não publicado como artigo na íntegra e estudos observacionais). Tais estudos são considerados apenas como fonte de informação adicional.

Reinisch, 2019

Reinisch *et al.*, 2019 (70), publicaram como resumo de congresso os dados de um ano de um ECR aberto de fase I conduzido em pacientes com DC, com o objetivo de avaliar a farmacocinética, eficácia e segurança de CT-P13 SC.

Para isso, foram incluídos pacientes com DC moderada a grave (escore CDAI entre 220 e 450). Esses pacientes receberam CT-P13 IV 5 mg/kg nas semanas zero e dois e então foram randomizados na semana seis na proporção de 1:1:1:1 para os seguintes braços:

- CT-P13 IV 5 mg/kg a cada oito semanas (n=12)
- CT-P13 SC 120 mg (n=11)

- CT-P13 SC 180 mg (n=12)
- CT-P13 SC 240 mg (n=7)

Todas as doses de CT-P13 SC foram administradas a cada duas semanas até semana 54. Uma vez que a dose recomendada em bula de CT-P13 SC é de 120 mg, apenas os dados desse braço serão descritos.

Os desfechos de eficácia avaliados foram resposta através CDAI-70, remissão clínica (CDAI <150), resposta endoscópica, remissão endoscópica. A segurança também foi avaliada.

Em termos de eficácia, os resultados de CT-P13 SC 120 mg foram numericamente maiores que os do grupo CT-P13 IV para todos os desfechos em todos os intervalos avaliados, exceto para remissão endoscópica em 30 semanas (Tabela 20).

Em termos de segurança, observou-se uma maior proporção de EAs emergentes do tratamento com CT-P13 SC 120 mg, assim como maior proporção de reações no local da injeção e infecções que o comparador.

Tabela 20. Resultados de eficácia e segurança em até 54 semanas.

		CT-P13 IV (n=12) ¹	CT-P13 SC 120 mg (N=11)
Resposta CDAI-10 – n (%)	Semana seis	7 (58,3)	9 (81,8)
	Semana 22	9 (75,0)	9 (81,8)
	Semana 30	8 (66,7)	9 (81,8)
	Semana 54	7 (58,3)	9 (81,8)
Remissão clínica – n (%)	Semana seis	3 (25,0)	6 (54,5)
	Semana 22	5 (41,7)	7 (63,6)
	Semana 30	7 (58,3)	9 (81,8)
	Semana 54	4 (33,3)	8 (72,7)
Resposta endoscópica – n/N (%)^{2,4}	Semana 30	4/6 (66,7)	6/7 (85,7)
	Semana 54	5/7 (71,4)	8/8 (100,0)
Remissão endoscópica – n/N (%)^{3,4}	Semana 30	3/7 (42,9)	3/8 (37,5)
	Semana 54	3/7 (42,9)	6/9 (66,7)

		CT-P13 IV (n=13)	CT-P13 SC 120 mg (N=11)
Segurança – n (%)	EAs emergentes do tratamento	10 (76,9)	9 (81,8)
	Reações relacionadas à administração	1 (7,7)	0
	Reações no local da injeção	0	1 (9,1)
	Infecções	3 (23,1)	7 (63,6)

Fonte: Reinisch, 2019. (70) CT-P13: REMSIMA® (infiximabe); EA: evento adverso; IV: intravenoso; SC: subcutâneo; CDAI: *Crohn's Disease Activity Index*; SES-CD: *Simplified Endoscopic Activity Score for Crohn's Disease*. ¹Um paciente foi excluído por retirada precoce do estudo e não possuiu dados de avaliação de eficácia após seis semanas de tratamento. ² Definido como redução $\geq 50\%$ no escore SES-CD a partir do baseline. ³ Definido como escore absoluto SES-CD ≤ 2 pontos. ⁴ Pacientes que não apresentaram alterações na mucosa em avaliação prévia ou descontinuaram de forma precoce foram excluídos do denominador.

Smith, 2022

Smith *et al.*, 2022 (71), publicaram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de avaliar a efetividade do programa de troca para CT-P13 SC em pacientes tratados com infiximabe IV.

Foram incluídos pacientes com DII tratados em três hospitais do Reino Unido e em uso de infiximabe IV para manutenção e elegíveis para a troca para CT-P13 SC.

Foram incluídos 181 pacientes, dos quais 63,5% apresentavam DC e desses pacientes, 92,2% (n=106) estavam em remissão clínica.

A taxa de persistência ao tratamento foi alta, sendo de 92,3% (n=167) e apenas 7,7% (n=14) dos pacientes interromperam o tratamento com CT-P13 SC durante o estudo.

Em termos de desfechos clínicos (Tabela 21), não foram observadas diferenças significativas entre o mês 12 e o *baseline* para HBI e calprotectina fecal. Entretanto, observou-se redução significativa da proteína C-reativa (PCR) e do *Simple Clinical Colitis Activity Index* (SCCAI).

Tabela 21. Desfechos clínicos.

	<i>Baseline</i>	Três meses	Seis meses	12 meses	p-valor <i>baseline versus 12 meses</i>
HBI – mediana (amplitude interquartil)	1,0 (2,0); n = 110	0,0 (2,0); n = 89	0,0 (1,0); n = 82	0,0 (1,0); n = 78	0,104
SCCAI – mediana (amplitude interquartil)	1,0 (3,0); n = 57	1,0 (3,0); n = 55	0,0 (2,8); n = 40	0,0 (4,0); n = 41	0,003
PCR mg/L – mediana (amplitude interquartil)	4,0 (2,0); n = 178	2,0 (1,0); n = 159	1,0 (3,0); n = 141	2,0 (1,0); n = 132	0,008
Calprotectina fecal mcg/L – mediana (amplitude interquartil)	67,5 (143,5); n = 102	56,0 (161,5); n = 126	67,5 (135,0); n = 118	79,0 (138,50); n = 117	0,207
Uso de corticosteroides (%)	2 (1,1)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	-

Fonte: Smith, 2020. (71) HBI: *Harvey-Bradshaw Index*; SCCAI: *Simple Clinical Colitis Activity Index*; PCR: proteína c-reativa.

Considerando a amostra total, 13,8% dos pacientes (n=25) apresentavam DC perianal. Desses, apenas 8% (n=2) tiveram piora da doença e necessitaram de terapia antibiótica e exame adicional sob anestesia. Ambos os pacientes retornaram ao uso de CT-P13 IV.

Ainda, 7,7% dos pacientes (n=14) desenvolveram anticorpos contra infliximabe, dos quais nove estavam em uso de terapia imunomoduladora concomitante. Apesar disso, não houve associação entre o desenvolvimento de anticorpos e uso de tal terapia (p-valor=0,15).

Por fim, 88 pacientes completaram o questionário de *feedback* do tratamento após troca para CT-P13 SC e 78,4% (n=68) responderam que concordaram ou concordaram fortemente sobre a preferência de usar CT-P13 SC. Além disso, 85,2% (n=75) responderam que concordaram ou concordaram fortemente que o uso de CT-P13 SC foi mais conveniente ao seu estilo de vida que a terapia IV, e 80,7% (n=71) concordaram que CT-P13 SC minimizou o impacto negativo de uso da terapia na qualidade de vida. Adicionalmente, 92% (n=81) dos pacientes concordaram que CT-P13 SC é fácil de usar, 86,4% (n=76) se sentiram seguros em usar CT-P13 SC e 84,1% (n=74) concordaram que CT-P13 SC controlou a doença e seus sintomas bem quando comparado a terapia IV.

Os autores concluíram que a troca de infliximabe IV para CT-P13 SC em pacientes com DII levou a alta persistência de tratamento, acompanhada de baixa imunogenicidade e ausência de diferença em termos de benefício clínico entre os pacientes. Além disso, os pacientes reportaram satisfação e aceitação ao uso de CT-P13 SC.

Huguet, 2022

Huguet *et al.*, 2022 (72), conduziram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de avaliar a efetividade e segurança de CT-P13 SC no tratamento de pacientes com DII.

Foram incluídos pacientes com DII ativa que passaram do tratamento com infliximabe IV para CT-P13 SC. Foram avaliados dois grupos de acordo com a dose prévia de infliximabe, sendo o grupo padrão aquele que usou dose de 5 mg/kg a cada oito semanas e o grupo intensificado aquele que usou qualquer dose maior que 5 mg/kg a cada oito semanas. Em ambos os grupos, os pacientes receberam CT-P13 SC em dose de 120 mg a cada duas semanas. Pacientes que não completaram três meses de seguimento foram excluídos da análise.

Assim, foram incluídos 60 pacientes, dos quais 55% apresentavam DC. Da amostra total, 30 pacientes estavam no grupo dose padrão e 30 no grupo dose intensificada. Em ambos os grupos, a persistência foi superior a 95% em seis meses de seguimento, sendo de 95,2% no grupo dose padrão e de 100% no grupo dose intensificada.

Em ambos os grupos também não foram observadas diferenças significativas em PCR e calprotectina fecal a partir do *baseline* até os meses seis e três (Tabela 22). Apenas um paciente do grupo dose padrão apresentou anticorpos anti infliximabe, mas a presença desses anticorpos já havia sido detectada antes da troca. Nenhum paciente do grupo dose intensificada apresentou anticorpos anti infliximabe.

Tabela 22. Desfechos clínicos.

				<i>Baseline</i>	Três meses	p-valor	Seis meses	p-valor
Dose padrão								
PCR	mg/L	–	mediana	0,25 (0,3)	0,3 (0,5)	>0,05	0,2 (0,27)	>0,05
(amplitude interquartil)								

Calprotectina fecal mcg/L – mediana (amplitude interquartil)	30 (64,0)	36 (98,5)	>0,05	24 (51,0)	>0,05
--	-----------	-----------	-------	-----------	-------

Dose intensificada					
PCR mg/L – mediana (amplitude interquartil)	0,4 (0,73)	0,3 (0,5)	>0,05	0,4 (0,57)	>0,05
Calprotectina fecal mcg/L – mediana (amplitude interquartil)	93 (216)	62 (128)	>0,05	36 (367)	>0,05

Fonte: Huguet, 202. (72) HBI: *Harvey-Bradshaw Index*; SCCAI: *Simple Clinical Colitis Activity Index*; PCR: proteína c-reativa.

Nove pacientes apresentavam DC perianal, sendo cinco no grupo dose padrão. Não foi observada piora da doença perianal após troca para CT-P13 SC.

Em termos de EAs, um paciente apresentou eritema no local da injeção e outro apresentou elevação das transaminases, entretanto esse último já havia apresentado tal evento em outras ocasiões, o que levou os investigadores a não considerarem relacionado ao tratamento. Nenhum paciente necessitou de internação hospitalar ou cirurgia para DII.

Os autores concluíram que a troca de infliximabe IV para CT-P13 SC em pacientes com DII levou a alta persistência de tratamento, acompanhada de manutenção do benefício clínico entre os pacientes.

Buisson, 2022

Buisson *et al.*, 2022 (73) conduziram um estudo observacional prospectivo com o objetivo de avaliar a efetividade do programa de troca para CT-P13 SC em pacientes tratados com infliximabe IV em dose intensificada ou não.

Foram incluídos pacientes com DII em remissão clínica que trocaram para CT-P13 SC 120 mg semana sim, semana não e que eram tratados com infliximabe IV 5 mg/kg independente do intervalo (quatro, seis ou oito semanas). Os dados foram coletados em quatro a oito semanas após troca (visita 1), oito a 16 semanas após troca (visita 2) e em 16 a 24 semanas após troca (visita 3).

Foram incluídos 133 pacientes, sendo que 72,2% apresentavam DC. Desses pacientes, 59, 41, 18 e 15 estavam tratando pré troca com infliximabe IV em doses de 5 mg/kg a cada oito semanas, 10 mg/kg a cada oito semanas, 10 mg/kg a cada seis semanas e 10 mg/kg a cada quatro semanas, respectivamente.

As taxas de recidiva da doença após troca para CT-P13 SC na visita 1 foi de 6,7%, 7,3%, 16,7% e 33,3% entre os grupos tratados previamente com infliximabe IV em doses de 5 mg/kg a cada oito semanas, 10 mg/kg a cada oito semanas, 10 mg/kg a cada seis semanas e 10 mg/kg a cada quatro semanas, respectivamente. Na visita 2, as respectivas proporções de recidiva foram de 10,2%, 7,3%, 16,7% e 60,0%, enquanto na visita 3 foram de 10,2%, 7,3%, 16,7% e 66,7%.

Destaca-se que o nível de calprotectina fecal não aumentou após troca de IV para CT-P13 SC, independente da dose de IV no *baseline*.

Em uma escala de dez pontos, a média do nível de aceitabilidade do tratamento aumento de 6,9 (DP: 1,6) com IV para 8,6 (DP: 1,4; p-valor<0,0001) após troca para CT-P13 SC.

Em termos de segurança, 12,0% dos pacientes reportaram algum EA. Desses, 1,5% estavam em remissão clínica e solicitaram retornar o uso de infliximabe por intolerância (mialgia não especificada e dor abdominal leve, um caso cada). Nenhum EA foi considerado grave. Outros EAs que foram considerados leves e transitórios foram eritema (n=5) ou dor leve no local da injeção (n=2), fadiga (n=1), bronquite (n=1), sintomas relacionados a DII (um caso de sangramento retal, um caso de aumento da frequência de evacuação e um caso de dor abdominal leve). Nenhum paciente necessitou de hospitalização ou cirurgia.

OS autores concluíram que o uso de CT-P13 SC a cada duas semanas é viável, seguro e com boa aceitação entre pacientes com DII em remissão clínica.

Mcgrory, 2023

Mcgrory *et al.*, 2023 (74), publicaram como resumo de congresso os dados de uma coorte de mundo real com o objetivo de descrever a experiência da troca eletiva de infliximabe IV para CT-P13 SC por pacientes com DII em tratamento de manutenção.

Foram incluídos pacientes adultos com DII em uso de infliximabe IV que concordaram em realizar a troca para CT-P13 SC.

Foram incluídos 29 pacientes, dos quais 79% apresentavam DC. A maioria dos pacientes (86%) estavam em remissão antes da troca.

A mediana de calprotectina fecal não diferiu significativamente pré e pós troca, saindo de 73 mcg/g para 80 mcg/g (p-valor=0,540). A mediana de PCR também não diferiu entre os períodos (1 mcg/mL *versus* 2 mcg/mL). As avaliações dos escores clínicos também foram estáveis entre os períodos:

- CDAI: 31 *versus* 31 (p-valor=0,316);
- HBI: 1 *versus* 2 (p-valor=0,940);
- Mayo parcial: 0 *versus* 0 (p-valor>0,999); e
- *Simple Clinical Colitis Activity Index* (SCCAI): 1 *versus* 2 (p-valor=0,5000).

Nenhum paciente necessitou de corticosteroides ou cirurgias. Dos nove pacientes com doença perianal, nenhum apresentou atividade.

Os autores concluíram que a troca de infliximabe IV para CT-P13 SC manteve os desfechos clínicos, sem alterações de biomarcadores da doença em pacientes com DII.

6. Avaliação econômica

6.1 Resumo da avaliação econômica

Tabela 23. Características do estudo de avaliação econômica.

Parâmetro	Especificação
Tipo de estudo	Custo-minimização
Intervenção	REMSIMA® SC (infliximabe)
Comparador	Infliximabe administrado via IV
População-alvo	Pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais
Desfechos	Custo de tratamento
Horizonte de tempo	1 ano
Taxa de desconto	Não foi aplicada
Perspectiva	Sistema Único de Saúde
Custos	Aquisição de medicamentos e administração IV
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade determinística

Fonte: Elaboração própria. DC: Doença de Crohn; SC: subcutâneo; IV: intravenosa.

6.2 Objetivo

Esta análise tem como objetivo avaliar a custo-minimização de REMSIMA® (infliximabe) por via SC em pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

6.3 Horizonte de tempo

Por tratar-se de um modelo de custo-minimização calculou-se o custo de tratamento referente a um ano de indução do tratamento e um ano de manutenção do tratamento. Julgou-se necessária a avaliação destes dois anos distintos, uma vez que os custos diferem entre eles.

6.4 Taxa de desconto

Não foram aplicadas taxas de desconto dada a adoção de um horizonte temporal de um ano, conforme preconizado na Diretrizes Metodológicas de estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. (75)

6.5 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, sendo considerados apenas custos diretos referentes ao tratamento, medicamento e administração intravenosa.

6.6 Comparadores

Para a população de interesse, adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais, o PCDT de Doença de Crohn preconiza o tratamento com infliximabe administrado via IV, adalimumabe e certolizumabe pegol. (7)

Para esta análise, comparou-se o infliximabe IV e REMSIMA® SC (infliximabe). Ressaltando que a apresentação IV já está coberta no SUS para o tratamento da população de interesse.

6.7 Modelo econômico

O modelo adotado foi uma custo-minimização uma vez que as duas vias de administração de infliximabe são consideradas equivalentes, conforme apresentada no item 5.5. (66) O modelo de custo-minimização avaliou o custo de tratamento referente a um ano, sendo considerados dois cenários, ano de indução e ano de manutenção. Foi necessária a separação destes dois cenários uma vez que há uma diferenciação no esquema posológico no período de indução do tratamento se comparado ao período de manutenção.

6.8 Dados de custo

Para infliximabe em sua apresentação IV, considerou-se a posologia do PCDT de Doença de Crohn. Já para o REMSIMA® SC (infliximabe), considerou-se a posologia em bula. Ressalta-se que a apresentação SC utiliza duas doses de indução administrada por via intravenosa no início do tratamento, migrando para as administrações SC após a indução. (7,50)

- **Infliximabe IV:**
 - Dose padrão: 5 mg/kg IV nas semanas 0, 2, 6, e a cada 8 semanas após;
 - Escalonamento de dose: é possível diminuir o intervalo de administração para infliximabe 5 mg/kg a cada 6 ou 4 semanas.
- **REMSIMA® SC (infliximabe):** 5 mg/kg IV nas semanas 0, 2, seguida de 120 mg SC uma vez a cada 2 semanas.

O preço de infliximabe para sua administração IV foi consultado no Painel de Preços, do Ministério da Economia. Foi considerado o preço da última compra realizado pelo Departamento de Logística em Saúde (UASG 250005) através do Pregão Nº 115/2022 em 25/11/2022, sendo R\$ 635,00 por frasco de 100 mg de infliximabe. (76)

Como a dose intravenosa de infliximabe depende do peso do paciente adotou-se um peso médio de 65 kg, utilizado no Relatório Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) Nº 239, que avaliou certolizumabe pegol para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave. (77)

Com base no peso médio, calcula-se uma dose de 325 mg para a administração IV, ou 3,25 frascos. Para o cálculo do custo de tratamento, foi considerado o desperdício de dose, isto é, o arredondou-se para cima o número de frascos necessários para o tratamento para 4 frascos, assumindo a ocorrência do desperdício de 75 mg restantes.

Para o tratamento de infliximabe IV considerando a dose padrão, foram calculadas 8 doses para o ano de indução, totalizando 32 frascos de 100 mg de infliximabe, sendo que para a manutenção foram consideradas 7 doses (28 frascos). Para o escalonamento de dose foi considerada a dose de 5 mg/kg a cada 4 semanas. Segundo Vande Casteele *et al.*, 2015, 44 dos 178 pacientes com DC necessitaram do escalonamento de dose, representando 24,72%. Foram calculadas 13 infusões anuais para o ano de indução e ano de manutenção, totalizando 52 frascos de infliximabe para o primeiro e para o segundo ano de terapia. A Tabela 24 e o ANEXO

8 apresentam o detalhamento do racional utilizado para a definição de número de doses do tratamento com infliximabe IV.

Tabela 24. Estimativa de doses por tratamento: Infliximabe IV.

Administração	Infliximabe IV	
	Ano de Indução	Ano de Manutenção
Dose padrão		
Indução IV: 5 mg/kg	3 infusões	-
Unidades por dose:	4 frasco-ampolas	-
Manutenção IV: 5 mg/kg	5 infusões	7 infusões
Unidades por dose:	4 frasco-ampolas	4 frasco-ampolas
Escalonamento de dose		
Indução IV: 5 mg/kg	3 infusões	-
Unidades por dose:	4 frasco-ampolas	-
Manutenção IV: 5 mg/kg	10 infusões	13 infusões
Unidades por dose:	4 frasco-ampolas	4 frasco-ampolas

Fonte: Adaptado do PCDT Doença de Crohn. (7) IV: Intravenoso.

Ao considerar REMSIMA® SC (infliximabe), no ano de indução são utilizados 8 frascos de 100 mg (2 doses), e 23 seringas preenchidas de 120 mg. Na manutenção foram contabilizadas 26 seringas preenchidas de 120 mg de REMSIMA® SC (infliximabe), sendo a aplicação a cada duas semanas. (50) A Tabela 25 e o ANEXO 9 apresentam o detalhamento do racional utilizado para a definição de número de doses do tratamento com infliximabe SC.

Tabela 25. Estimativa de doses por tratamento: Infliximabe SC.

Administração	Infliximabe SC	
	Ano de Indução	Ano de Manutenção

Dose padrão

Indução IV: 5 mg/kg	2 infusões	-
Unidades por dose:	4 frasco-ampolas	-
Manutenção SC: 120 mg	23 aplicações	26 aplicações
Unidades por dose:	1 seringa-preenchida	1 seringa-preenchida

Fonte: Adaptado do PCDT Doença de Crohn e Bula REMSIMA®. (7,50)(7) IV: Intravenoso; SC: Subcutâneo.

Além do custo de tratamento foi considerado o custo referente a administração IV, para tal, adotou-se a mesma metodologia utilizada no Relatório N° 480, o custo de infusão IV foi estimado considerando o valor diário de uma Autorização de Internação Hospitalar (AIH) para Doença de Crohn e Colite Ulcerativa apresentado no DATASUS (R\$149,51) referente ao ano de 2022. (78,79)

Considerando estes valores, foram calculados os custos de tratamento para o infliximabe IV. Sendo estimado um custo de R\$ 24.840,19 e R\$ 22.815,51 para o ano de indução e manutenção, respectivamente.

Segundo a lista de preços da CMED publicada em abril de 2023, cada seringa preenchida contendo 120 mg de REMSIMA® SC (infliximabe), considerando o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) com 0% de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS), apresenta o valor de R\$ 2.312,97. Porém o preço proposto de incorporação considera um desconto de 62,69% no PMVG 0%, chegando a um custo unitário de R\$ 862,79. Tal preço foi proposto a fim de igualar o custo de tratamento por via IV e SC ao considerar o ano de indução e ano de manutenção.

6.9 Resultados

Ao utilizar as posologias, preços unitários e custo de infusão citados acima, calculou-se a custo minimização da comparação entre infliximabe IV e REMSIMA® SC (infliximabe) para o tratamento de pacientes com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais (Tabela 26).

Ao considerar preço unitário de R\$ 862,79 para a seringa preenchida de REMSIMA® SC (infliximabe) contendo 120 mg, estimou-se um custo incremental ano de indução de R\$ 382,98. Porém este incremento foi compensado no ano de manutenção, onde a utilização do REMSIMA® SC (infliximabe) gerou uma economia na mesma proporção zerando o custo total.

Ressalta-se que o preço proposto do REMSIMA® SC (infliximabe) foi calculado de forma que sua incorporação não gere custos incrementais ao SUS, isto é, ao considerar um ano de indução e um ano de manutenção espera-se um custo incremental igual a zero.

Tabela 26. Custo-minimização.

Tratamento	Custo	Incremental
Infliximabe IV (Indução + Manutenção)	R\$ 47.655,70	-
Ano de Indução	R\$ 24.840,19	-
Ano de Manutenção	R\$ 22.815,51	-
REMSIMA® SC (infliximabe) (Indução + Manutenção)	R\$ 47.655,70	R\$ 0,00
Ano de Indução	R\$ 25.223,18	R\$ 382,98
Ano de Manutenção	R\$ 22.432,52	-R\$ 382,98

Fonte: Elaboração própria. IV: intravenoso; SC: Subcutâneo.

6.10 Análise de sensibilidade

Considerando o cenário determinístico, onde foi adotado um peso médio de 65 kg e 4 frascos de 100 mg por dose, o peso foi variado de forma a alterar o número de frascos utilizados por dose. Para o limite inferior foi considerado um peso médio de até 60kg, resultando na utilização de 3 frascos de 100 mg de infliximabe por dose. Já o limite superior considerou um peso superior a 81 kg, ou seja, 5 frascos de 100 mg de infliximabe por dose.

Em relação ao custo unitário do frasco de 100 mg de infliximabe para a administração IV, uma compra realizada em 21/03/2022 pelo Departamento de Logística em Saúde (UASG 250005) realizou uma compra de 339.749 frascos de 100 mg de infliximabe a um custo unitário de R\$600. Outra compra, desta vez pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (UASG 254445) em 12/12/2022), adquiriu 127.023 frascos por R\$ 776,36 cada. (76)

Realizou-se uma análise de sensibilidade determinística, variando-se apenas um parâmetro de cada vez (Tabela 27).

Considerando o limite inferior de peso médio (≤ 60 kg) espera-se um incremento de custo de R\$ 9.981,63 para a incorporação de REMSIMA® SC (infliximabe), já ao considerar o limite superior

(> 80 kg) o REMSIMA® SC (infliximabe) apresentou uma economia na mesma proporção (R\$ 9.981,63). Assim, o preço por seringa preenchida de 120 mg de REMSIMA® SC (infliximabe) de forma a igualar os custos de tratamento ao considerar o ano de indução e o ano de manutenção seria de R\$ 659,08 e R\$ 1.066,50, respectivamente, ao considerar o limite inferior e superior de peso médio.

Em relação ao preço unitário do frasco de 100 mg de infliximabe IV, variando o preço para R\$ 600,00 calculou-se um incremento de R\$ 2.200,67, enquanto o custo unitário de R\$ 776,36 resultou em uma economia de R\$ 8.888,21 e, a fim de igualar os custos de tratamento, REMSIMA® SC (infliximabe) teria um custo de R\$ 817,88 e R\$ 1.044,18, respectivamente.

Tabela 27. Análise de sensibilidade univariada.

Parâmetros	REMSIMA® SC (infliximabe) versus INF IV
Peso médio	
≤ 60 kg	R\$ 9.981,63
> 80 kg	-R\$ 9.981,63
Preço por frasco (INF IV 100 mg)	
R\$ 600,00	R\$ 2.200,67
R\$ 776,36	-R\$ 8.888,21

Fonte: Elaboração própria. INF: Infliximabe; IV: Intravenoso; SC: Subcutâneo.

7. Impacto orçamentário

7.1 População elegível

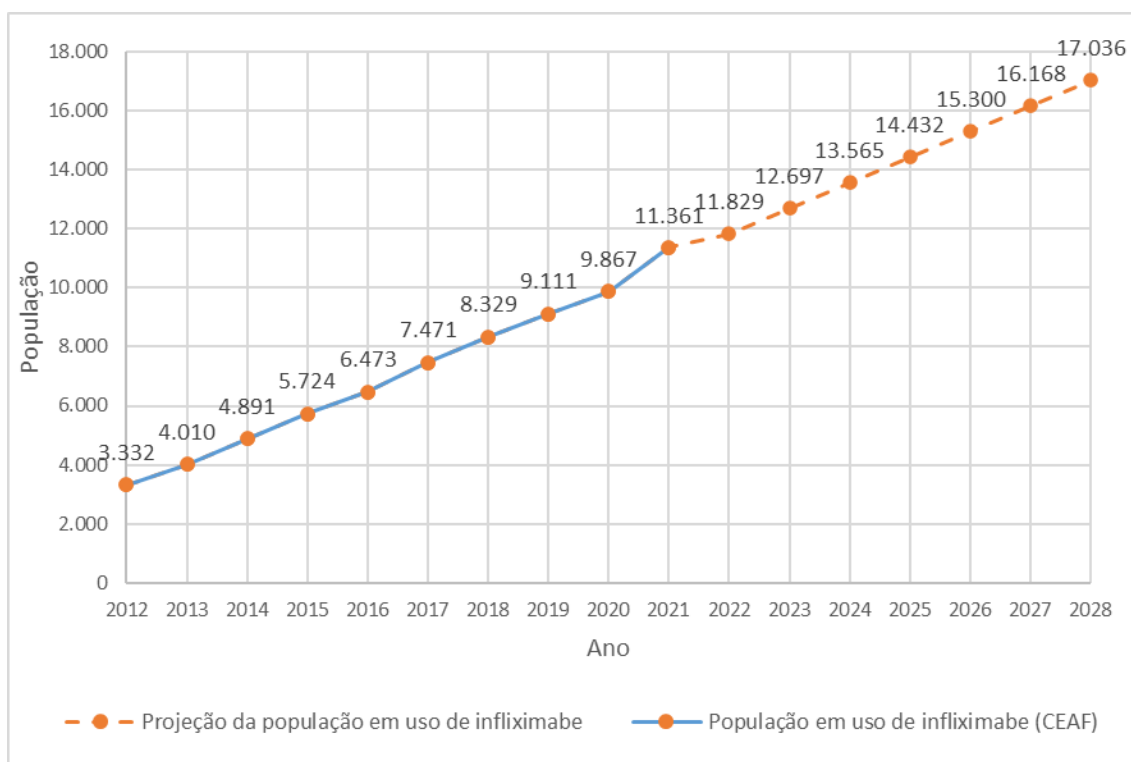
Para a definição da população elegível foi adotada uma abordagem similar a apresentada pela Secretaria Executiva da CONITEC no Relatório N° 239, sendo a população estimada por demanda aferida. (77)

Primeiro foram buscados na base de dados do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) o número de pacientes tratados com infliximabe (“06.04.38.005-4 - INFLIXIMABE 10 MG/ML INJETAVEL (POR FRASCO-AMPOLA COM 10 ML)”) tratados de 2012 a 2021 com os CID 10 de DC, considerando os CIDs: K50.0 - Doença de Crohn do intestino delgado; K50.1 - Doença de Crohn do intestino grosso; K50.8 - Outra forma de doença de Crohn.

Considerando equivalência entre o tratamento com infliximabe IV e REMSIMA® SC (infliximabe), e a possibilidade de *switch* da administração IV para SC, conforme apresentada no item 5.5, de forma conservadora, assumiu-se que a população elegível ao tratamento com REMSIMA® SC (infliximabe) seria a mesma que está atualmente em tratamento com infliximabe IV. (66) Tal premissa foi considerada conservadora, uma vez assumido que a incorporação do REMSIMA® SC (infliximabe) não interferirá na distribuição atual dos pacientes em tratamento com biológicos, infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol.

A Figura 3 apresenta a estimativa de pacientes em tratamento com infliximabe para os anos de interesse do impacto orçamentário, sendo estimados 13.565, 14.433, 15.301, 16.168 e 17.036 de 2024 a 2028, respectivamente.

Figura 3. Projeção da população elegível para uso de REMSIMA® SC (infiximabe).



Fonte: Adaptado da base de dados do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e Relatório CONITEC N° 239. (77)

7.2 Participação de mercado

Para o cenário de referência considera-se que 100% da população em tratamento com infiximabe estaria utilizando a administração IV, opção terapêutica atualmente coberta pelo SUS. Para o cenário projetado, com a incorporação do REMSIMA® SC (infiximabe), considerou-se que 100% da população migraria para este tratamento.

7.3 Custo de tratamento

A fim de simplificar a análise, atribuiu-se o custo anual de manutenção apresentado no item 6.9.

7.4 Análise de impacto orçamentário

Ao considerar a população elegível (item 7.1), a participação de mercado proposta (item 7.2) e o custo anual do tratamento de manutenção, calculou-se o impacto orçamentário estimado para a incorporação de REMSIMA® SC (infiximabe) (Tabela 28).

Estimou-se uma economia de R\$ 29 milhões em cinco anos com a incorporação do REMSIMA® SC (infiximabe).

Tabela 28. Análise de impacto orçamentário.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
População elegível	13.565	14.433	15.301	16.168	17.036
Cenário referência (INF IV)	R\$ 309.492.341	R\$ 329.296.201	R\$ 349.100.060	R\$ 368.881.104	R\$ 388.684.963
Cenário projetado (REMSIMA® SC)	R\$ 304.297.187	R\$ 323.768.617	R\$ 343.240.048	R\$ 362.689.046	R\$ 382.160.477
Incremental	-R\$ 5.195.155	-R\$ 5.527.583	-R\$ 5.860.012	-R\$ 6.192.057	-R\$ 6.524.486

Fonte: Elaboração própria. INF: Infiximabe; IV: Intravenoso; SC: Subcutâneo.

7.5 Análise de sensibilidade

Em um primeiro cenário de análise de sensibilidade adotou-se uma metodologia para considerar o custo do ano de indução e manutenção. Em um segundo momento, variou-se os parâmetros que interferem diretamente o custo de tratamento com infiximabe IV, sendo eles o peso médio da população de interesse e o custo unitário do frasco de 100 mg de infiximabe para a administração via IV.

7.5.1 Tratamento de indução e manutenção

No cenário base da análise de impacto orçamentário apenas o custo de manutenção para a população elegível. Neste cenário de análise de sensibilidade, considerou-se que a diferença de pacientes de um ano para outro seriam os novos pacientes. Desta forma, considerando a

estimativa de 13.565 pacientes em 2024 e 12.698 em 2023, calculou-se que cerca de 867 pacientes seriam novos pacientes e utilizariam o tratamento de indução em 2024, os restantes 12.698 estariam em tratamento de manutenção. Em relação a participação de mercado, manteve-se o cenário em que considera a troca total de utilização da tecnologia, isto é, considerando que 100% dos pacientes tratados com infliximabe IV migrariam o tratamento para REMSIMA® SC.

Apesar do custo incremental gerado pelo ano de indução do REMSIMA® SC, conforme apresentado no item 6.9, o fato do número de pacientes em manutenção ser maior que os novos pacientes, resultou em um cenário onde há economia de recursos com a utilização de REMSIMA® SC, sendo estimada uma economia de R\$ 26 milhões em 5 anos (Tabela 29).

Tabela 29. Análise de sensibilidade AIO: Novos pacientes.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
População elegível	13.565	14.433	15.301	16.168	17.036
Indução	867	868	868	867	868
Manutenção	12.698	13.565	14.433	15.301	16.168
Cenário referência (INF IV)	R\$ 311.247.745	R\$ 331.053.629	R\$ 350.857.489	R\$ 370.636.508	R\$ 390.442.392
Indução	R\$ 21.536.448	R\$ 21.561.288	R\$ 21.561.288	R\$ 21.536.448	R\$ 21.561.288
Manutenção	R\$ 289.711.297	R\$ 309.492.341	R\$ 329.296.201	R\$ 349.100.060	R\$ 368.881.104
Cenário projetado (REMSIMA® SC)	R\$ 306.716.682	R\$ 326.190.903	R\$ 345.662.334	R\$ 365.108.542	R\$ 384.582.763
Indução	R\$ 21.868.493	R\$ 21.893.717	R\$ 21.893.717	R\$ 21.868.493	R\$ 21.893.717
Manutenção	R\$ 284.848.189	R\$ 304.297.187	R\$ 323.768.617	R\$ 343.240.048	R\$ 362.689.046
Incremental	-R\$ 4.531.063	-R\$ 4.862.726	-R\$ 5.195.155	-R\$ 5.527.966	-R\$ 5.859.629

Fonte: Elaboração própria. INF: Infliximabe; IV: Intravenoso; SC: Subcutâneo.

7.5.2 Custo de tratamento com infliximabe IV

Para a análise de sensibilidade considerando a variação do custo do tratamento com infliximabe IV, forma consideradas as mesmas variações adotadas na análise de sensibilidade determinística

realizada na avaliação econômica de custo-minimização. Foram variados o peso médio e o custo unitário por frasco de 100 mg de infliximabe para administração IV, conforme apresentado no item 6.10. A estimativa de população elegível e a participação de mercado foram mantidas as mesmas que as utilizadas no cenário base da análise de impacto orçamentário.

A Tabela 30 apresentou o resultado acumulado em cinco anos ao considerar a utilização somente custo de manutenção, conforme adotado no cenário base, e também o resultado considerando a diferenciação de custo para novos pacientes apresentada na análise de sensibilidade anterior.

Assim como na custo-minimização, o impacto orçamentário mostrou-se sensível ao custo unitário de infliximabe e o peso médio adotado para a população de interesse, sendo estimada uma economia de R\$ 441 milhões a um incremento de custo de R\$ 383 milhões.

Tabela 30. Análise de sensibilidade: Custo de tratamento infliximabe IV.

Parâmetros	Custo de manutenção	Custo de indução + manutenção
Peso médio		
≤ 60 kg	R\$ 382.806.895	R\$ 382.694.100
> 80 kg	-R\$ 441.405.482	-R\$ 434.647.178
Preço por frasco (INF IV 100 mg)		
R\$ 600,00	R\$ 61.558.764	R\$ 64.124.074
R\$ 776,36	-R\$ 396.262.007	-R\$ 389.880.044

Fonte: Elaboração própria. INF: Infliximabe; IV: Intravenoso; SC: Subcutâneo.

8. Considerações finais

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida com o objetivo de avaliar de REMSIMA® (infiximabe) por via SC é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais frente ao infiximabe IV. Foi incluído um ECR que avaliou a eficácia de CT-P13 SC frente a CT-P13 IV. (66)

É importante destacar que REMSIMA® (infiximabe) é um biossimilar de infiximabe, que foi inicialmente lançado em sua versão IV, sendo posteriormente desenvolvida a sua forma farmacêutica SC. (80) Atualmente, no Brasil, a forma IV de REMSIMA® (infiximabe) está disponível inclusive no SUS. Apesar do PCDT de DC incluir o uso de infiximabe, não há indicação se esse deve ser o biológico de referência ou o biossimilar. Ao avaliar as compras públicas através do Painel de Preços, observa-se que no ano de 2022, o Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde realizou dois empenhos de aquisições de REMSIMA® (infiximabe) IV, com um total de cerca de 682 mil unidades de medicamento. (76) Por isso, o CT-P13 IV foi considerado um comparador adequado, assim como o biológico de referência.

Assim, nesse ECR de fase I, os pacientes com DC em uso de CT-P13 SC apresentaram resultados similares ao grupo CT-P13 IV em termos de remissão clínica e resposta clínica. Tal resultado também foi observado para os desfechos de atividade da doença avaliados pelo CDAI e pelo SES-CD, para remissão e resposta endoscópica e para qualidade de vida avaliada pelo SIBDQ. Destaca-se que essa similaridade em termos de eficácia entre CT-P13 SC e CT-P13 IV foi mantida tanto em 22 e 30 semanas de terapia de manutenção. Além disso, a eficácia similar das intervenções foi mantida quando os pacientes do grupo CT-P13 IV passaram a usar CT-P13 SC até a semana 54, uma vez que os pacientes que fizeram *switch* apresentaram resultados semelhantes ao grupo CT-P13 SC original. (66)

Em termos de segurança, até a semana 30, a proporção de anticorpos anti-infiximabe foi estatisticamente similar entre os grupos (CT-P13 SC: 37,9%; CT-P13 IV: 53,8%; p-valor=0,0805). Em 54 semanas, esse cenário foi mantido com frequência de positividade de anticorpos anti-infiximabe de 69,7% para CT-P13 SC e de 93,5% para CT-P13 IV. As frequências de EAs emergentes do tratamento foram de 57,6% e 49,2% para CT-P13 SC e CT-P13 IV, respectivamente, mas sem diferença estatística (p-valor=0,3833). Também não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as terapias para as frequências de

EAs emergentes do tratamento relacionados ao medicamento e EAs graves emergentes do tratamento.

Um resumo de congresso que apresentou dados específicos para a comparação entre CT-P13 SC e CT-P13 IV em pacientes com DC indicaram manutenção da similaridade da eficácia entre as formas farmacêuticas. (70) Adicionalmente, dados de mundo real indicam que pacientes com DII que realizaram a troca de infliximabe IV para CT-P13 SC apresentaram alta persistência ao tratamento, além de satisfação e aceitação à nova forma farmacêutica. Tais pacientes também apresentaram manutenção dos biomarcadores e medidas de atividade da doença em pacientes com DII. (71–74)

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE variou entre baixa e alta, de acordo com os desfechos. Os principais motivos para redução da qualidade foram alto risco de viés e evidência indireta. De acordo com análise do RoB 2.0, os desfechos de qualidade de vida, atividade da doença, resposta clínica, remissão clínica e segurança apresentaram risco de viés alto por se tratar de um estudo de desenho aberto, no qual o conhecimento sobre a intervenção pode ter influenciado no relato dos pacientes e na avaliação dos desfechos pelos investigadores. Por outro lado, para os desfechos endoscópicos (resposta clínica endoscópica e remissão clínica endoscópica) foi adotado uma estratégia para mitigar tais vieses, que foi o uso de avaliação por comitê independente cego a alocação. Assim, para esses desfechos, o risco de viés foi baixo. Adicionalmente, a qualidade da evidência para o desfecho segurança foi rebaixada por ser tratar de evidência indireta. Para todos os desfechos de eficácia foram apresentados dados exclusivos para pacientes com DC, entretanto para segurança os dados foram apresentados para a população completa do estudo, que incluiu pacientes com DC e RCU.

É importante destacar que apesar da qualidade da evidência para segurança nesse estudo para pacientes com DC e RCU ser baixa, o uso de REMSIMA® SC (infliximabe) já foi avaliado para outras indicações como artrite reumatoide em ECR de fase III, que indicou um perfil de segurança similar entre as formas SC e IV de CT-P13. De fato, não foram identificados novos óbitos relacionados ao tratamento ou novos sinais de segurança. (81) De fato, tais achados indicam que o uso de REMSIMA® SC (infliximabe) é tão seguro quanto a forma IV, inclusive em outras populações em que demonstrou eficácia.

Na custo-minimização, contemplando o ano de indução e manutenção, para pacientes com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais, REMSIMA® SC (infliximabe) apresentou um custo equivalente ao infliximabe administrado por via IV, isto é,

não houve incremento de custo para o SUS com a incorporação do REMSIMA® SC (infleximabe). Ressalta-se que foi considerado apenas um ano de manutenção na composição de custos, e segundos os cálculos, cada ano de manutenção contemplado na análise representaria uma economia de recursos adicional de R\$ 382,98 por paciente.

A análise de sensibilidade demonstrou que os resultados da custo-minimização são sensíveis ao peso médio e ao custo unitário por frasco de infliximabe via IV, variando de uma economia a um incremento de custo de aproximadamente de R\$ 9.981,13.

Estimou-se uma população elegível de aproximadamente 13.565 pacientes em 2024, chegando a 17.036 em 2028. Com base nesta população foi calculado o impacto orçamentário para a incorporação do REMSIMA® SC (infleximabe) ao SUS, sendo estimada uma economia de R\$ 29 milhões em cinco anos no cenário base. Uma análise de sensibilidade mostrou uma grande variação nos resultados de impacto orçamentário em função do custo de tratamento adotado para infliximabe IV, variando de uma economia de R\$ 441 milhões a um incremento de custo de R\$ 383 milhões.

Nesse cenário, conclui-se que REMSIMA® (infleximabe) por via SC é uma opção terapêutica eficaz e segura no tratamento de adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais, representando uma importante alternativa para esses pacientes no contexto do SUS.

9. Referências bibliográficas

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. 2012;380(9853):1590–605.
2. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):298–306.
3. Burisch J, Vardi H, Schwartz D, Friger M, Kiudelis G, Kupčinskas J, et al. Health-care costs of inflammatory bowel disease in a pan-European, community-based, inception cohort during 5 years of follow-up: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):454–64.
4. Ghosh S, Mitchell R. Impact of inflammatory bowel disease on quality of life: Results of the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Associations (EFCCA) patient survey. *J Crohn's Colitis*. 2007;1(1):10–20.
5. Yu AP, Cabanilla LA, Wu EQ, Mulani PM, Chao J. The costs of Crohn's disease in the United States and other Western countries: A systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(2):319–28.
6. Gasparini RG, Sasaki LY, Saad-Hossne R. Inflammatory bowel disease epidemiology in São Paulo State, Brazil. *Clin Exp Gastroenterol*. 2018;11:423–9.
7. Ministério da Saúde. (Brasil). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Crohn. 2017.
8. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. 2017;92(7):1088–103.
9. Bittner B, Richter W, Schmidt J. Subcutaneous Administration of Biotherapeutics: An Overview of Current Challenges and Opportunities. *BioDrugs*. 2018;32(5):425–40.
10. Lichtenstein L, Ron Y, Kivity S, Ben-Horin S, Israeli E, Fraser GM, et al. Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. *J Crohns Colitis*. 2015;9(9):806–15.
11. Anselmo AC, Gokarn Y, Mitragotri S. Non-invasive delivery strategies for biologics. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(1):19–40.
12. Maranhão DD de A, Vieira A, Campos T. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. *JBM*. 2015;103(1):9–15.

13. Torres J, Mehandru S, Colombel J, Peyrin-biroulet L. Crohn's disease. 2016;389(10080):1741–55.
14. Ferré MPB, Boscá-Watts M maia, Pérez MM. Enfermedad de Crohn María. Med Clin. 2017;151(1):26–33.
15. Mills SC, Roon AC Von, Orchard TR, Tekkis PP. Crohn's disease. BMJ Clin Evid. 2011;2011:416.
16. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2014;20(1):31–6.
17. Sathiyasekaran M, Shivbalan S. Crohn's Disease. 2006;73(8):723–9.
18. Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. World J Gastroenterol. 2012;18(15):1723–31.
19. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2017;390(10114):2769–78.
20. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012;142(1):46–54.e42.
21. Laass M, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. 2014;13(4–5):467–71.
22. Aniwan S, Park SH, Loftus E V. Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease. Gastroenterol Clin North Am [Internet]. 2017 Sep;46(3):463–80. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889855317300572>
23. Quaresma AB, Kaplan GG, Kotze PG. The globalization of inflammatory bowel disease: The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Brazil. Curr Opin Gastroenterol. 2019;35(4):259–64.
24. Victoria CR, Sasaki LY, Nunes HRDC. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of São Paulo State, Brazil. Arq Gastroenterol. 2009;46(1):20–5.

25. Lima Martins A, Volpato RA, Zago-Gomes M da P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2018;18(1):87.
26. Martins KR, Araújo JM de, Cruz AC, Luiz-Ferreira A. EPIDEMIOLOGIC ASPECTS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE IN THE WESTERN REGION OF MINAS GERAIS STATE. *Arq Gastroenterol*. 2021 Sep;58(3):377–83.
27. Veauthier B, Hornecker J. Crohn ' s Disease : Diagnosis and Management. 2018;98(11):661–9.
28. Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D, Thomsen OØ. Diagnosis and management of fistulizing Crohn ' s disease. 2009;6(2):92–106.
29. Kuenzig ME, Benchimol EI, Lee L, Targownik LE, Singh H, Kaplan GG, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Direct Costs and Health Services Utilization. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Suppl 1):S17–33.
30. Parra RS, Chebli JMF, Amarante HMBS, Flores C, Parente JML, Ramos O, et al. Quality of life, work productivity impairment and healthcare resources in inflammatory bowel diseases in Brazil. *World J Gastroenterol*. 2019;25(38):5862–82.
31. de Rooy EC, Toner BB, Maunder RG, Greenberg GR, Baron D, Steinhart AH, et al. Concerns of patients with inflammatory bowel disease: results from a clinical population. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2001 Jun;96(6):1816–21. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002927001024406>
32. Stapersma L, van den Brink G, van der Ende J, Bodelier AG, van Wering HM, Hurkmans PCWM, et al. Illness Perceptions and Depression Are Associated with Health-Related Quality of Life in Youth with Inflammatory Bowel Disease. *Int J Behav Med*. 2019;26(4):415–26.
33. van der Have M, van der Aalst KS, Kaptein AA, Leenders M, Siersema PD, Oldenburg B, et al. Determinants of health-related quality of life in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2014;8(2):93–106.
34. Souza MM De, Barbosa DA, Martinez M, Gonçalves A, Belasco S. Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal. 2011;24(4):479–84.
35. Fróes R de SB, Carvalho ATP, Antonio AJ, de Barros Moreira AMH, Moreira JPL, Luiz RR,

- et al. The socio-economic impact of work disability due to inflammatory bowel disease in Brazil. *Eur J Heal Econ*. 2017;19(3):463–70.
36. Renata F, Andre M, José CA, Jessica M, Ronir L, Adriana M, et al. P050 Work Disability, Indirect Costs and Risk Factors in Patients With Crohn's Disease in a Rio De Janeiro Tertiary Care Center. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2020 Dec;115(Suppl 1):S13. Available from: <https://journals.lww.com/10.14309/01.ajg.0000722996.18068.9b>
 37. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis*. 2017;11(1):3–25.
 38. 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.
 39. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month*. 2018;64(2):20–57.
 40. Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Øresland T, Bemelman WA, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2008;2(1):24–62.
 41. Sabatino A Di, Rovedatti L, Vidali F, MacDonald TT, Corazza GR. Recent advances in understanding Crohn's disease. *Intern Emerg Med*. 2013;8(2):101–13.
 42. Berns M, Hommes DW. Anti-TNF- therapies for the treatment of Crohns disease: The past, present and future. *Expert Opin Investig Drugs*. 2016;25(2):129–43.
 43. Cholanpranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017 May;45(10):1291–302.
 44. Overton PM, Shalet N, Somers F, Allen JA. Patient preferences for subcutaneous versus intravenous administration of treatment for chronic immune system disorders: A systematic review. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:811–34.
 45. De Dycker E, Hoefkens E, Asnong K, Geens P, Lembrechts N, Lambrechts T, et al. N01 Type

of patient education impacts the willingness to switch from an IV to SC of a biological in patients with Inflammatory Bowel Disease: A multicentre, comparative study. *J Crohn's Colitis*. 2022 Jan;16(Suppl 1):i617–8.

46. Burcombe R, Chan S, Simcock R, Samanta K, Percival F, Barrett-Lee P. Subcutaneous Trastuzumab (Herceptin): A UK Time and Motion Study in Comparison with Intravenous Formulation for the Treatment of Patients with HER2-Positive Early Breast Cancer. *Adv Breast Cancer Res*. 2013;2(4):133–40.
47. Tjalma WAA, Van den Mooter T, Mertens T, Bastiaens V, Huizing MT, Papadimitriou K. Subcutaneous trastuzumab (Herceptin) versus intravenous trastuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer: A time, motion and cost assessment study in a lean operating day care oncology unit. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;221:46–51.
48. Imbrizi M, Baima JP, Freitas M, Azevedo C De, Andrade AR, Souza N, et al. Second Brazilian Consensus on the Management of Crohn ' s disease in adults: a consensus of the Brazilian Organization for Crohn ' s Disease and Colitis (GEDIIB). *Arq Gastroenterol*. 2022;59(Suppl 1):20–50.
49. Schreiber S, Ben-Horin S, Alten R, Westhovens R, Peyrin-Biroulet L, Danese S, et al. Perspectives on Subcutaneous Infliximab for Rheumatic Diseases and Inflammatory Bowel Disease: Before, During, and After the COVID-19 Era. *Adv Ther*. 2022;39(5):2281.
50. REMSIMA® (infliximabe) [Bula]. Caieiras: CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS BRASIL LTDA; 2022. p. 112.
51. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Registro Anvisa REMSIMA® (infliximabe) [Internet]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/genericos/q/?numeroRegistro=10269360070>
52. European Medicines Agency (EMA). Remsima: EPAR - Product Information. 2023. p. 149.
53. Cottone M, Mocciaro F, Modesto I. Infliximab and ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2006;6(4):401–8.
54. Ministério da Economia (Brasil), Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI). pePI - Pesquisa em Propriedade Industrial [Internet]. Available from: <https://busca.inpi.gov.br/pePI/>

55. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). CMED - Lista de Preços de Medicamentos [Internet]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
56. Haute Autorité de Santé (HAS). AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - REMSIMA (infiximab)- Maladie de Crohn [Internet]. France: HAS; 2021. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280901/fr/remsimas-infiximab-maladie-de-crohn
57. Pharmaceutics Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – March 2022 PBAC Meeting: INFLIXIMAB, Solution for injection 120 mg in 1 mL pre-filled syringe, Solution for injection 120 mg in 1 mL pre-filled pen Remsima SC®, Celltrion Healthcare Australia Pty Ltd. 2022. p. 14.
58. Remicade (infiximabe) [Bula]. São Paulo: Jassen-Cilag Farmacêutica Ltda.; 2022. p. 42.
59. Ministério da Saúde (Brasil). Secretária da Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2021. 122 p.
60. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.
61. Higgins P, Savovic H, Page M, Sterne J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2) short version (CRIBSHEET). RoB 2.0 Development Group. 2019. 72 p.
62. Wells GA, Shea B, O’Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2013. 4 p.
63. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. BMJ. 2016 Oct;355:i4919.
64. Tufanaru C, Munn Z, Aromataris, Campbell J, Hopp L. Chapter 3: Systematic reviews of effectiveness. In: JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. 2020. Available from: <https://synthesismanual.jbi.global>
65. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Chapter 7: Systematic

reviews of etiology and risk. In: Aromataris E, Munn Z, editors. JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. JBI; 2020. p. 217–69. Available from: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/4687372/Chapter+7%3A+Systematic+reviews+of+etiology+and+risk>

66. Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, Dudkowiak R, Lahat A, Gawdis-Wojnarska B, et al. Randomized Controlled Trial: Subcutaneous vs Intravenous Infliximab CT-P13 Maintenance in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jun;160(7):2340–53.
67. Roseira J, Sousa HT, Marreiros A, Contente LF, Magro F. Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: translation and validation to the Portuguese language. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Dec 18;19(1):59.
68. Penna FGC e. Perfil dos marcadores de atividade inflamatória intestinal e correlação com os diferentes graus de atividade endoscópica, avaliados pelo escore endoscópico simplificado na doença de Crohn (SES-CD) [dissertation]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2017. 83 p.
69. Freeman HJ. Use of the Crohn's disease activity index in clinical trials of biological agents. *World J Gastroenterol*. 2008;14(26):4127.
70. Reinisch W, Jang BI, Borzan V, Lahat A, Pukitis A, Osipenko M, et al. DOP62 A novel formulation of CT-P13 (infliximab biosimilar) for subcutaneous administration: 1-year result from a Phase I open-label randomised controlled trial in patients with active Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2019 Jan 25;13(Suppl 1):S066–7.
71. Smith PJ, Critchley L, Storey D, Gregg B, Stenson J, Kneebone A, et al. Efficacy and Safety of Elective Switching from Intravenous to Subcutaneous Infliximab [CT-P13]: A Multicentre Cohort Study. *J Crohn's Colitis*. 2022 Sep 8;16(9):1436–46.
72. Huguet JM, García-Lorenzo V, Martí L, Paredes JM, Ramírez JJ, Pastor M, et al. Subcutaneous Infliximab [CT-P13], a True Biologic 2.0. Real Clinical Practice Multicentre Study. *Biomedicines*. 2022 Aug 30;10(9):2130.
73. Buisson A, Nachury M, Reymond M, Yzet C, Wils P, Payen L, et al. Effectiveness of Switching From Intravenous to Subcutaneous Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: the REMSWITCH Study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*.

Forthcoming. 2022.

74. Mcgrory L, Goess C, Lynch K. P613 Switch from intravenous to subcutaneous maintenance infliximab in real world IBD cohort. J Crohn's Colitis. 2023 Jan 30;17(Suppl 1):i741–3.
75. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
76. Ministério da Economia (Brasil). Painel de Preços [Internet]. Brasília: Ministério da Economia; Available from: <https://paineldeprescos.planejamento.gov.br/>
77. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Certolizumabe pegol para o tratamento da doença de Crohn moderada a grave. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. 43 p.
78. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Informações de Saúde (TABNET) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2023. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>
79. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Adalimumabe, golimumabe, infliximabe e vedolizumabe para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave. Brasília: Ministério da Saúde; 2019. 90 p.
80. Parigi TL, D'Amico F, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Evolution of infliximab biosimilar in inflammatory bowel disease: from intravenous to subcutaneous CT-P13. Expert Opin Biol Ther. 2021 Jan 2;21(1):37–46.
81. Westhovens R, Wiland P, Zawadzki M, Ivanova D, Kasay AB, El-Khoury EC, et al. Efficacy, pharmacokinetics and safety of subcutaneous versus intravenous CT-P13 in rheumatoid arthritis: a randomized phase I/III trial. Rheumatology. 2021 May 14;60(5):2277–87.
82. Schreiber S, Jang BI, Borzan V, Lahat A, Pukitis A, Osipenko M, et al. Tu2018 - Novel Formulation of CT-P13 (Infliximab Biosimilar) for Subcutaneous Administration: Initial Results from a Phase I Open-Label Randomized Controlled Trial in Patients with Active

- Crohn's Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2018 May;154(6):S-1371. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016508518344779>
83. Ye BD, Jang BI, Borzan V, Lahat A, Pukitis A, Osipenko M, et al. Tu1715 – A Novel Formulation of Ct-P13 (Infliximab Biosimilar) for Subcutaneous Administration: 1-Year Result from a Phase I Open-Label Randomized Controlled Trial in Patients with Active Crohn's Disease. *Gastroenterology* [Internet]. 2019 May;156(6):S-1096. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S001650851939701X>
 84. Reinisch W, Leszczyszyn J, Dudkowiak R, Lahat A, Gawdis-Wojnarska B, Pukitis A, et al. 948 A NOVEL SUBCUTANEOUS INFLIXIMAB (CT-P13) IN PATIENTS WITH ACTIVE CROHN'S DISEASE AND ULCERATIVE COLITIS: WEEK54 AND SWITCHING RESULTS FROM A MULTICENTER, RANDOMISED CONTROLLED PIVOTAL TRIAL. *Gastroenterology*. 2020 May 1;158(6):S-193.
 85. Hanzel J, Bukkems LH, Gecse KB, D'Haens GR, Mathôt RAA. Population pharmacokinetics of subcutaneous infliximab CT-P13 in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021 Nov 24;54(10):1309–19.
 86. Schreiber S, Ben-Horin S, Ye BD, Kim DH, Reinisch W. P524 Predictors of immunogenicity in patients with Inflammatory Bowel Disease treated with infliximab: A post hoc analysis of the randomised phase I CT-P13 SC study. *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2023 Jan 30;17(Suppl 1):i651–2. Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/17/Supplement_1/i651/7009932
 87. Colombel JF, Hanauer SB, Sandborn W, Sands BE, Schreiber S, Danese S, et al. DOP86 Subcutaneous infliximab (CT-P13 SC) as maintenance therapy for Crohn's disease: A phase 3, randomised, placebo-controlled study (LIBERTY-CD). *J Crohn's Colitis* [Internet]. 2023 Jan 30;17(Suppl 1):i161–2. Available from: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/17/Supplement_1/i161/7009291
 88. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). Vol. 39, *Revista Brasileira De Reumatologia*. 1999. p. 143–50.
 89. Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: A Review of Its National Validation Studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(3):261–9.

ANEXO 1. DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - PUBLICAÇÃO REGISTRO – REMSIMA® SC

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO - Seção 1

ISSN 1677-7042

Nº 202, segunda-feira, 24 de outubro de 2022

GERÊNCIA-GERAL DE PRODUTOS BIOLÓGICOS, RADIOFÁRMACOS, SANGUE, TECIDOS, CÉLULAS, ÓRGÃOS E PROD DE TERAPIAS AVAN

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.457, DE 20 DE OUTUBRO DE 2022

O Gerente-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 109, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Publicar a aprovação condicional das petições secundárias de medicamentos biológicos, sob os números de expediente constantes no anexo desta Resolução, nos termos dos arts. 17-A § 3º e 4º da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, alterada pelos arts. 2º e 4º da Lei 13.411, de 28 de dezembro de 2016; e arts. 4º, 7º e 16 da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 219, de 27 de fevereiro de 2018.

Art. 2º. Este ato administrativo decorre do atendimento integral pelas empresas detentoras dos registros, ao disposto no art. 7º e seus incisos, da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 219, de 27 de fevereiro de 2018.

Art. 3º. A aprovação condicional das petições secundárias objeto desta Resolução é restrita ao assunto protocolado, não resultando em manifestação diversa da peticionada, e considera estritamente a condição já registrada, não aprovando nenhuma alteração da condição registrada que possa estar informada nos documentos que instruem a petição secundária.

Art. 4º. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

FABRÍCIO CARNEIRO DE OLIVEIRA

ANEXO

RAZÃO SOCIAL

NOME DO MEDICAMENTO NÚMERO DO PROCESSO
EXPEDIENTE DA PETIÇÃO ASSUNTO DA PETIÇÃO

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA.

PRAKIBIND 25351679654201513
0656395223 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 58. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação do produto terminado - Moderada

BOEHRINGER INGELHEIM DO BRASIL QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA.

PRAKIBIND 25351679654201513
0656397220 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 72. Alteração no protocolo de estabilidade pós registro do produto terminado e diluente - Moderada

MERCK SHARP & DOHME FARMACÉUTICA LTDA.

GARDASIL 25351357212202140
0677150225 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 22. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação da substância ativa - Moderada

GARDASIL 25351357212202140
0677008228 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 58. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação do produto terminado - Moderada

GARDASIL 9 25351357212202139
0812112225 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 22. Alteração na especificação ou no procedimento analítico usado para liberação da substância ativa - Moderada

SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÉUTICA LTDA

Erelzi 25351401559201609
0714996224 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 42. Alteração do processo de fabricação do produto terminado - Maior

ZODIAC PRODUTOS FARMACÉUTICOS S/A

CONDOFLEX 253510163100160
0698059227 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.458, DE 20 DE OUTUBRO DE 2022

O Gerente-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 109, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Indeferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas, conforme anexo.

Art. 2º. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

FABRÍCIO CARNEIRO DE OLIVEIRA

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ

PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

NOME DO MEDICAMENTO NÚMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO

ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE

NÚMERO DE REGISTRO VALIDADE

APRESENTAÇÃO DO PRODUTO

PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

R2 Soluções em radiofarmácia Ltda. 09240065000189

FLUORETO DE SÓDIO

FLUONAF (18F) 25351.769702/2021-95 10/2022

12057 RADIOFÁRMACOS - REGISTRO RADIOFÁRMACO 2767891/21-1

370 MBQ (10MCi) SOL INJ FA VD TRANS X 10ML

818 MBQ (22MCi) SOL INJ FA VD TRANS X 10ML

1360 MBQ (37MCi) SOL INJ FA VD TRANS X 10ML

2015 MBQ (54MCi) SOL INJ FA VD TRANS X 10 ML

2809 MBQ(76 MCi) SOL INJ FA VD TRANS X 10ML

12594 MBQ(340MCi) SOL INJ FA VD TRANS X 10ML

4932 MBQ(1133MCi) SOL INJ FA VD TRANS X 10ML

6338 MBQ(171MCi) SOL INJ FA VD TRANS X 10ML

8041 MBQ(217MCi) SOL INJ FA VD TRANS X 10ML

10101MBQ(273MCi) SOL INJ FA VD TRANS X 10ML

3769 MBQ(102MCi) SOL INJ FA VD TRANS X 10ML

RESOLUÇÃO-RE Nº 3.459, DE 20 DE OUTUBRO DE 2022

O Gerente-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas, no uso das atribuições que lhe confere o art. 109, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, resolve:

Art. 1º. Deferir petições relacionadas à Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapias Avançadas, conforme anexo.

Art. 2º. Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

FABRÍCIO CARNEIRO DE OLIVEIRA

ANEXO

NOME DA EMPRESA CNPJ

PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

NOME DO MEDICAMENTO NÚMERO DO PROCESSO VENCIMENTO DO REGISTRO

ASSUNTO DA PETIÇÃO EXPEDIENTE

NÚMERO DE REGISTRO VALIDADE

APRESENTAÇÃO DO PRODUTO

PRINCÍPIO(S) ATIVO(S)

CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DO BRASIL LTDA

05452889000161

INFILIMABE

Remsima 25351.635089/2012-97 04/2030

10386 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE PRODUÇÃO

DC(S) PRINCÍPIO(S) ATIVO(S) 1652919/20-7

10387 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO MODERADA DO PROCESSO DE FABRICAÇÃO DO

PRODUTO EM SUA EMBALAGEM PRIMÁRIA 1652943/20-0

10389 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO MODERADA DE EXCIPIENTE DO PRODUTO

TERMINADO 1652932/20-4

10393 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO

DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO

ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL

1653038/20-1

10394 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO

DO PRINCÍPIO ATIVO, DO PRODUTO A GRANEL, DO PRODUTO TERMINADO, DO

ADJUVANTE E DOS ESTABILIZANTES QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL

1653056/20-0

10394 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO

QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL REFERENTES A PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO

E MÉTODO BIOLÓGICO DE QUANTIFICAÇÃO DE TEOR 1653122/20-1

10398 PRODUTO BIOLÓGICO - ATUALIZAÇÃO DE ESPECIFICAÇÕES E MÉTODO ANALÍTICO

QUE NÃO CONSTAM EM COMPÊNDIO OFICIAL REFERENTES A PRODUTOS DE DEGRADAÇÃO

E MÉTODO BIOLÓGICO DE QUANTIFICAÇÃO DE TEOR 1653124/20-8

1519 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA APRESENTAÇÃO COMERCIAL

1653046/20-2

1532 PRODUTO BIOLÓGICO - ALTERAÇÃO DE POSIOLOGIA 1653022/20-5

1533 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA CONCENTRAÇÃO 1653030/20-6

1688 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO EM SUA

EMBALAGEM SECUNDÁRIA 1652929/20-4

1923 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DO LOCAL DE FABRICAÇÃO DO PRODUTO EM SUA

EMBALAGEM PRIMÁRIA 1652925/20-1

1928 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE NOVA FORMA FARMACÉUTICA 1653042/20-0

1935 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO 1652936/20-7

1948 PRODUTO BIOLÓGICO - INCLUSÃO DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO 1653014/20-4

1.9216.0001.003-7 33 Meses

120 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + 2 ENV LEN ALCOOL

1.9216.0001.004-5 33 Meses

120 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + 2 ENV LEN ALCOOL

1.9216.0001.005-3 33 Meses

120 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + 4 ENV LEN ALCOOL

1.9216.0001.006-1 33 Meses

120 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + PROT ESP AGU + 2 ENV

LEN ALCOOL

1.9216.0001.007-1 33 Meses

120 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + PROT ESP AGU + 2 ENV

LEN ALCOOL

1.9216.0001.008-8 33 Meses

120 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + PROT ESP AGU + 4 ENV

LEN ALCOOL

1.9216.0001.009-6 33 Meses

120 MG/ML SOL INJ CT 1 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + CAN APLIC + 2 ENV LEN

ALCOOL

1.9216.0001.010-1 33 Meses

120 MG/ML SOL INJ CT 2 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + CAN APLIC + 2 ENV LEN

ALCOOL

1.9216.0001.011-8 33 Meses

120 MG/ML SOL INJ CT 4 SER PREENCH VD TRANS X 1,0 ML + CAN APLIC + 4 ENV LEN

ALCOOL

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ 33781055000135

VACINA COVID-19 (RECOMBINANTE) 25351.976294/2021-26 03/2029

11966 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 76. ALTERAÇÃO DE POSIOLOGIA 0838557/22-2

1.1063.0156.001-4 9 Meses

SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 2,5 ML

GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA 33247743000110

OLIGOSSACARÍDEO MENINGOCÓCICO DO GRUPO C + PROTEÍNA CARREADORA

MENUGATE 25351.812293/2016-06 02/2026

11960 PRODUTOS BIOLÓGICOS - 72. ALTERAÇÃO NO PROTOCOLO DE ESTABILIDADE PÓS

REGISTRO DO PRODUTO TERMINADO E DILUENTE - MODERADA 2361098/21-1

1.0107.0320.007-3 36 Meses

10 MCG SUS INJ CT 01 SER PREENC VD TRANS X 0,5 ML (01 DOSE) SEM AGU

1.0107.0320.008-1 36 Meses

10 MCG SUS INJ CT 10 SER PREENCH VD TRANS X 0,5ML (10 DOSES) SEM AGU

1.0107.0320.009-1 36 Meses

10 MCG SUS INJ CT 01 FA VD TRANS X 0,5ML (01 DOSE) SEM AGU

1.0107.0320.010-3 36 Meses

10 MCG SUS INJ CT 05 FA VD TRANS X 0,5ML (05 DOSES) SEM AGU

1.0107.0320.011-1 36 Meses

10 MCG SUS INJ CT 10 FA VD TRANS X 0,5ML (10 DOSES) SEM AGU

1.0107.0320.012-1 36 Meses

10 MCG SUS INJ CT 50 FA VD TRANS X 0,5ML (50 DOSES) SEM AGU

NOVO NORDISK FARMACÉUTICA DO BRASIL LTDA 82277955000155

ALFATUROCTOCOGUE PEGOL

ESPUROCT 25351.144204/2021-35 10/2032

1528 PRODUTO BIOLÓGICO - REGISTRO DE PRODUTO NOVO 7601815/21-6

1.1766.0038.001-9 30 Meses

500 UI PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER PREENC DIL X 4 ML + 1 HASTE EMBOLO + 1

ADAPTADOR FA

1.1766.0038.002-7 30 Meses

1000 UI PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER PREENC DIL X 4 ML + 1 HASTE EMBOLO +

1 ADAPTADOR FA

1.1766.0038.003-5 30 Meses

1500 UI PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER PREENC DIL X 4 ML + 1 HASTE EMBOLO +

1 ADAPTADOR FA

1.1766.0038.004-3 30 Meses

2000 UI PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER PREENC DIL X 4 ML + 1 HASTE EMBOLO +

1 ADAPTADOR FA

1.1766.0038.005-1 30 Meses

3000 UI PO LIOF INJ CT FA VD TRANS + SER PREENC DIL X 4 ML + 1 HASTE EMBOLO +

1 ADAPTADOR FA

PFIZER BRASIL LTDA 61072393000133

SOMATROPINA

GENOTROPIN 25351.422859/2019-35 11/2028



Este documento pode ser verificado no endereço eletrônico
<http://www.in.gov.br/autenticidade.html>, pelo código 0513202202400145

143

Documento assinado digitalmente conforme MP nº 2.200-2 de 24/08/2001,
que institui a Infraestrutura de Chaves Públicas Brasileira - ICP-Brasil.



CONFIDENCIAL

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

ANEXO 2. PREÇO - REMSIMA® SC

Os preços de REMSIMA® (infiximabe) SC, de acordo com a lista CMED, de abril de 2023, pode ser visto abaixo. (55)

Regime de tributação	REMSIMA® (infiximabe) SC		
	1 seringa preenchida	2 seringas preenchidas	3 seringas preenchidas
PF Sem Impostos	R\$ 2.947,28	R\$ 5.895,19	R\$ 11.790,39
PF 0%	R\$ 2.947,28	R\$ 5.895,19	R\$ 11.790,39
PF 12%	R\$ 3.349,18	R\$ 6.699,08	R\$ 13.398,17
PF 17%	R\$ 3.550,94	R\$ 7.102,64	R\$ 14.205,29
PF 17% ALC	R\$ 3.550,94	R\$ 7.102,64	R\$ 14.205,29
PF 17,5%	R\$ 3.572,46	R\$ 7.145,68	R\$ 14.291,38
PF 17,5% ALC	R\$ 3.572,46	R\$ 7.145,68	R\$ 14.291,38
PF 18%	R\$ 3.594,24	R\$ 7.189,25	R\$ 14.378,52
PF 18% ALC	R\$ 3.594,24	R\$ 7.189,25	R\$ 14.378,52
PF 19%	R\$ 3.638,62	R\$ 7.278,01	R\$ 14.556,04
PF 20%	R\$ 3.684,10	R\$ 7.368,99	R\$ 14.737,99
PF 21%	R\$ 3.730,73	R\$ 7.462,27	R\$ 14.924,55
PF 22%	R\$ 3.778,56	R\$ 7.557,93	R\$ 15.115,88
PMVG Sem Impostos	R\$ 2.312,73	R\$ 4.625,96	R\$ 9.251,92
PMVG 0%	R\$ 2.312,73	R\$ 4.625,96	R\$ 9.251,92
PMVG 12%	R\$ 2.628,10	R\$ 5.256,77	R\$ 10.513,54
PMVG 17%	R\$ 2.786,42	R\$ 5.573,44	R\$ 11.146,89
PMVG 17% ALC	R\$ 2.786,42	R\$ 5.573,44	R\$ 11.146,89
PMVG 17,5%	R\$ 2.803,31	R\$ 5.607,21	R\$ 11.214,45
PMVG 17,5% ALC	R\$ 2.803,31	R\$ 5.607,21	R\$ 11.214,45
PMVG 18%	R\$ 2.820,40	R\$ 5.641,40	R\$ 11.282,82

PMVG 18% ALC	R\$ 2.820,40	R\$ 5.641,40	R\$ 11.282,82
PMVG 19%	R\$ 2.855,23	R\$ 5.711,05	R\$ 11.422,12
PMVG 20%	R\$ 2.890,91	R\$ 5.782,45	R\$ 11.564,90
PMVG 21%	R\$ 2.927,50	R\$ 5.855,64	R\$ 11.711,30
PMVG 22%	R\$ 2.965,04	R\$ 5.930,71	R\$ 11.861,43

ANEXO 3. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

Bases de Dados	Endereço	Acesso
<i>Cochrane Library</i>	www.thecochranelibrary.com	LIVRE
PubMed	www.pubmed.gov	LIVRE
LILACS	www.bireme.br	LIVRE
CRD	www.york.ac.uk/inst/crd	LIVRE
EMBASE	www.embase.com	RESTRITO

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

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO DOS ESTUDOS ANALISADOS

Para a avaliação dos ECRs foi utilizada a ferramenta RoB 2.0. (61), que, conforme apresentado na Figura 4, analisa os seguintes domínios: processo de randomização (*randomization process*), desvios das intervenções pretendidas (*deviations from intended interventions*), dados faltantes do desfecho (*missing outcome data*), mensuração do desfecho (*measurement of the outcomes*), seleção do resultado reportado (*selection of the reported result*) e viés geral (*overall bias*). Para cada um desses critérios, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como sob risco de viés baixo, alto ou incerto, não havendo um escore numérico derivado.

O ECR publicado por Schreiber *et al.*, 2021 (66) apresentou risco de viés entre baixo a alto, de acordo com o desfecho. Os desfechos de qualidade de vida, atividade da doença, resposta clínica, remissão clínica e segurança apresentaram risco de viés elevado uma vez que o estudo foi aberto e o conhecimento sobre a intervenção pode ter influenciado no relato dos pacientes e na avaliação dos desfechos pelos investigadores. Por outro lado, apesar do estudo possuir desenho aberto, para os desfechos endoscópicos (resposta clínica endoscópica e remissão clínica endoscópica), foi adotado uma avaliação por comitê independente cedo a alocação, o que levou a menor risco de viés, além de não ser um desfecho influenciado pelo relato dos pacientes.

Figura 4. Avaliação do risco de viés segundo *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall		
1	NCT02883452	CT-P13 SC	CT-P13 IV	Qualidade de vida	+	-	+	-	+	-	+	Low risk
2	NCT02883452	CT-P13 SC	CT-P13 IV	Atividade da doença	+	-	+	-	+	-	!	Some concerns
3	NCT02883452	CT-P13 SC	CT-P13 IV	Resposta clínica	+	-	+	-	+	-	-	High risk
4	NCT02883452	CT-P13 SC	CT-P13 IV	Remissão clínica	+	-	+	-	+	-	-	
5	NCT02883452	CT-P13 SC	CT-P13 IV	Resposta clínica endoscópica	+	+	+	+	+	+		D1 Randomisation process
6	NCT02883452	CT-P13 SC	CT-P13 IV	Remissão clínica endoscópica	+	+	+	+	+	+		D2 Deviations from the intended intervent
7	NCT02883452	CT-P13 SC	CT-P13 IV	Segurança	+	-	+	-	+	-		D3 Missing outcome data
												D4 Measurement of the outcome
												D5 Selection of the reported result

Fonte: RoB2 Development Group, 2019. (61)

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

Autor	Ano	Referência	Motivo da exclusão
1. Schreiber <i>et al.</i>	2018	(82)	Resultados de estudo não publicado como artigo na íntegra (resumo).
2. Reinisch <i>et al.</i>	2019	(70)	Resultados de estudo não publicado como artigo na íntegra (resumo).
3. Ye <i>et al.</i>	2019	(83)	Resultados de estudo não publicado como artigo na íntegra (resumo).
4. Reinisch <i>et al.</i>	2020	(84)	Resultados de estudo não publicado como artigo na íntegra (resumo).
5. Hanzel <i>et al.</i>	2021	(85)	Estudo sem comparador.
6. Smith <i>et al.</i>	2022	(71)	Estudo observacional.
7. Huguet <i>et al.</i>	2022	(72)	Estudo observacional.
8. Buisson <i>et al.</i>	2022	(73)	Estudo observacional.
9. Schreiber <i>et al.</i>	2023	(86)	Resultados de estudo não publicado como artigo na íntegra (resumo).
10. Colombel <i>et al.</i>	2023	(87)	Resultados de estudo não publicado como artigo na íntegra (resumo).
11. Mcgrory <i>et al.</i>	2023	(74)	Estudo observacional.

ANEXO 6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA – GRADE

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
Qualidade de vida							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Atividade da doença							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Resposta clínica							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Remissão clínica							
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕○ Moderada
Resposta clínica endoscópica							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Remissão clínica endoscópica							
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ Alta
Segurança							

CONFIDENCIAL

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

Certainty assessment							Certainty
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	
1	ensaios clínicos randomizados	grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Fonte: elaboração própria. ^a Resultados apresentados para a amostra total que inclui pacientes com RCU e DC. DC: doença de Crohn; RCU: retocolite ulcerativa.



ANEXO 7. DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Declaração de conflitos de interesses - autores

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome: Laura Murta Amaral	
Instituição: ORIGIN Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de	Sim ☐ Não ☒

artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido "SIM" para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

CONFIDENCIAL

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

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.

- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

03/05/2023

Leticia Lucia dos Santos Dias

Assinatura

Nome: Leticia Lucia dos Santos Dias	
Instituição: ORIGIN Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que	Sim ☐

possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido "SIM" para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐

11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
---	---

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.
R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.

CONFIDENCIAL

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

- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

03/05/2023

Letícia Lucia dos Santos Vies

Assinatura

Nome: Vanessa da Silva Gomes	
Instituição: ORIGIN Health	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☐ Não ☒
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em	Sim ☐ Não ☒

CONFIDENCIAL

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

congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

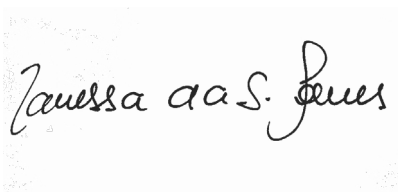
Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.
R: Não
Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R:Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

03/05/2023



Assinatura

Nome:Enzo Waiti Asano

Instituição:ORIGIN Health

1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade,

Sim ☐

Não ☒

105

CONFIDENCIAL

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

instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒
5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒

8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐
11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.

- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R:Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.
- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

03/05/2023

CONFIDENCIAL

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

Enzo Wini Assano

Assinatura

Declaração de conflitos de interesses - revisores

Para que se assegure a integridade técnica e a imparcialidade na construção do(a) *título do parecer técnico-científico*, solicitamos que os participantes divulguem quaisquer situações que constituam potencial conflito de interesse relacionado com o tema da atividade. Sendo assim, por favor, complete este questionário e submeta-o ao grupo coordenador deste documento.

Definições e termos-chave sobre conflitos de interesse

- **Conflito de interesse** é uma divergência entre os interesses de um indivíduo e as suas obrigações, de modo que um observador possa questionar se suas ações ou decisões são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, ou influenciadas por suas convicções ou crenças, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro** consiste em situação potencialmente associada a ganho financeiro, de cunho monetário ou não, de modo que um observador possa questionar se as ações ou decisões de um indivíduo são motivadas por benefícios explícitos, latentes ou potenciais, comprometendo a imparcialidade do desempenho das funções que lhe foram atribuídas.
- **Conflito de interesse financeiro direto** consiste em situação na qual o indivíduo é o beneficiário dos ganhos financeiros, de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse financeiro indireto** consiste em situação na qual instituições ou pessoas ligadas ao indivíduo são os beneficiários de ganhos financeiros, sejam estes de cunho monetário ou não.
- **Conflito de interesse não financeiro** consiste em situação na qual um observador possa questionar se as ações ou decisões do indivíduo são influenciadas por suas convicções ou

crenças ou por atividades acadêmicas ou intelectuais, comprometendo a imparcialidade o desempenho das funções que lhe foram atribuídas.

- **Conflito de interesse indireto** consiste em recebimento de benefícios por pessoas próximas* ao indivíduo, em especial cônjuge, familiares de primeiro grau e dependentes financeiros.

Por favor, responda a cada uma das perguntas a seguir. Todos os potenciais conflitos de interesse que venham a influenciar sua capacidade de julgamento devem ser declarados. Caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões, descreva as circunstâncias na próxima página deste formulário.

Nome:Aldacilene Souza da Silva	
Instituição:Celltrion Healthcare	
1. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* possuíram vínculo empregatício ou participação no conselho de administração de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento?	Sim ☒ Não ☐
2. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam benefício financeiro monetário de alguma entidade, instituição comercial ou outra organização que tenha interesse no escopo deste documento (como honorários por palestras, atividades de ensino, consultorias, pareceres técnicos ou perícias judiciais), equivalente a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais (por atividade ou por entidade, instituição ou organização)?	Sim ☐ Não ☒
3. Nos últimos três anos, você ou pessoas próximas a você* receberam de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento benefícios financeiros não monetários (como pagamento de participação em congressos, despesas de viagem, presentes, participação em eventos recreativos tais como shows, jantares, etc.) equivalentes a um valor de R\$ 1.000,00 ou mais?	Sim ☐ Não ☒
4. Atualmente, você, pessoas próximas a você* ou a instituição a que você está vinculado possui propriedade intelectual ou interesse financeiro conflitante que possa ser afetado pelos resultados deste documento, tais como ações, royalties ou patente, independentemente do valor?	Sim ☐ Não ☒

5. Nos últimos três anos, você, pessoas próximas a você* ou a instituição à qual você está vinculado recebeu algum apoio de uma entidade, instituição ou outro órgão com interesse no escopo deste documento (como financiamento para fomento de projetos de pesquisa, de extensão ou de ensino, equipamentos e insumos, tais como reagentes, livros, equipamentos específicos, apoio para publicação ou editoração de artigo, tradução, pagamento de taxas de publicação, etc.) com valor superior a R\$ 5.000,00?	Sim ☐ Não ☒
6. A sua expertise ou convicção acadêmica/profissional em algum aspecto relacionado ao escopo deste documento poderia comprometer sua imparcialidade de julgamento (como ter publicações sobre determinado assunto que o tornaria mais propenso a dar recomendações favoráveis a determinada intervenção)?	Sim ☐ Não ☒
7. Você possui vínculo com alguém ou alguma instituição cujos interesses acadêmicos possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
8. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo, como organizações governamentais ou não governamentais, sociedades de profissionais ou especialistas, associação de pacientes, cujos interesses possam ser afetados pelas recomendações resultantes deste documento?	Sim ☐ Não ☒
9. Você considera que as recomendações decorrentes deste documento podem gerar benefícios acadêmicos futuros a você, pessoas próximas a você* ou à instituição a que você está ligado (como aumento de publicações ou citações em trabalhos científicos, participação em congresso, etc.)?	Sim ☐ Não ☒
10.1. Você possui convicção religiosa, política, étnica ou outras crenças que podem comprometer sua capacidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
10.2. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.1, você concorda em declarar essa informação ao demandante deste documento?	Sim ☐ Não ☐
10.3. Caso tenha respondido “SIM” para a questão 10.2, você concorda em tornar pública essa informação?	Sim ☐ Não ☐

11. Há algum outro fato ou situação que possa interferir na sua imparcialidade de julgamento neste documento?	Sim ☐ Não ☒
---	---

Por favor, caso você tenha respondido “SIM” para alguma das questões anteriores, preencha os campos a seguir com as seguintes informações:

- Especifique quem possui o potencial conflito de interesse é você, alguma pessoa próxima e/ou sua instituição (especificando qual a empresa ou a relação familiar). Pode haver mais de um beneficiário com conflitos de interesse para cada pergunta.
Eu, como funcionária e a empresa em que trabalho, por ser a demandante.
- Especifique o período em que o conflito de interesse se iniciou e cessou (mês/ano).
04/2023 até 05/2023, período de participação na elaboração do dossiê
- Em caso de conflito de interesse de cunho monetário, especifique o valor envolvido.
- Em caso de benefício financeiro de cunho não monetário, por favor, estime um valor aproximado.
- Em relação a benefícios monetários pessoais, não serão publicados os valores, apenas a descrição do conflito. Caso haja alguma outra informação que o está impedido de declarar ou que não gostaria que fosse levada a público, informe nas questões subsequentes.
- Não serão publicados conflitos referentes a pessoas próximas a você.

Questão	Descrição do conflito	Beneficiário	Valor	Período
1	Exemplo: funcionário da empresa X, atuando na área de desenvolvimento de novos produtos	Eu	R\$ 2.500,00	Setembro 2015 a agosto 2016
3	Exemplo: passagem aérea para o congresso X, pago pela empresa XX	Esposa	R\$ 1.300,00	Junho de 2016

3	Exemplo: atuação como perito judicial a favor da empresa XX	Eu	R\$ 1.500,00	Agosto de 2019
3	Exemplo: pagamento de cinco jantares pela empresa XX	Eu	R\$ 1.200,00	Fevereiro 2015 – dezembro 2017
6	Exemplo: participar em diretrizes clínicas em tópico semelhante	Eu		Fevereiro 2015 – dezembro 2017
10	Exemplo: atuar em projeto ou associação XX que defende o uso de tratamento avaliado no documento	Eu		Março 2018 – atualmente

Há alguma informação que, devido à cláusula de confidencialidade, não pode ser declarada neste documento? Descreva a natureza da informação e o motivo de sua não declaração.

R: Não

Há alguma informação que, devido à preservação da sua privacidade, você não deseja que seja divulgada publicamente? Descreva a natureza da informação e o motivo para não ser levada a público.

R: Não

DECLARAÇÃO:

- Eu declaro ciência das definições e dos termos-chave sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro ciência das questões sobre conflitos de interesse.
- Eu declaro a veracidade de todas as informações por mim fornecidas neste documento.
- Eu concordo em atualizar todas as informações declaradas ao longo do período de desenvolvimento deste parecer.

CONFIDENCIAL

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

- Eu estou ciente de que poderá haver busca ativa por meus potenciais conflitos de interesse, e a não declaração de conflitos relevantes pode resultar em minha exclusão como participante deste parecer.
- Eu concordo com a divulgação das informações aqui contidas, exceto nas situações em que declarei desejo de sigilo.

05/05/2023

Aldacilene Silva

Assinatura

ORIGIN
HEALTH

CONFIDENCIAL

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

ANEXO 8. DETALHAMENTO DE DOSES: INFLIXIMABE IV

Semanas	Infliximabe IV (Dose padrão)		Infliximabe IV (Escalonamento de dose)	
	Indução	Manutenção	Indução	Manutenção
1	Indução IV: 5 mg/kg		Indução IV: 5 mg/kg	
2				Manutenção IV: 5 mg/kg
3	Indução IV: 5 mg/kg	Manutenção IV: 5 mg/kg	Indução IV: 5 mg/kg	
4				
5				
6				Manutenção IV: 5 mg/kg
7	Indução IV: 5 mg/kg		Indução IV: 5 mg/kg	
8				
9				
10				Manutenção IV: 5 mg/kg
11		Manutenção IV: 5 mg/kg		
12				
13				
14				Manutenção IV: 5 mg/kg
15	Manutenção IV: 5 mg/kg		Manutenção IV: 5 mg/kg	
16				
17				
18				Manutenção IV: 5 mg/kg
19		Manutenção IV: 5 mg/kg	Manutenção IV: 5 mg/kg	
20				
21				
22				Manutenção IV: 5 mg/kg
23	Manutenção IV: 5 mg/kg		Manutenção IV: 5 mg/kg	
24				
25				
26				Manutenção IV: 5 mg/kg
27		Manutenção IV: 5 mg/kg	Manutenção IV: 5 mg/kg	
28				
29				
30				Manutenção IV: 5 mg/kg
31	Manutenção IV: 5 mg/kg		Manutenção IV: 5 mg/kg	
32				
33				
34				Manutenção IV: 5 mg/kg
35		Manutenção IV: 5 mg/kg	Manutenção IV: 5 mg/kg	
36				
37				
38				Manutenção IV: 5 mg/kg
39	Manutenção IV: 5 mg/kg		Manutenção IV: 5 mg/kg	
40				
41				
42				Manutenção IV: 5 mg/kg
43		Manutenção IV: 5 mg/kg	Manutenção IV: 5 mg/kg	
44				
45				
46				Manutenção IV: 5 mg/kg
47	Manutenção IV: 5 mg/kg		Manutenção IV: 5 mg/kg	
48				
49				
50				Manutenção IV: 5 mg/kg
51		Manutenção IV: 5 mg/kg	Manutenção IV: 5 mg/kg	
52				

CONFIDENCIAL

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

ANEXO 9. DETALHAMENTO DE DOSES: INFLIXIMABE SC

Semanas	Infliximabe SC	
	Indução	Manutenção
1	Indução IV: 5 mg/kg	Manutenção SC: 120 mg
2		
3	Indução IV: 5 mg/kg	Manutenção SC: 120 mg
4		
5		Manutenção SC: 120 mg
6		
7	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
8		
9	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
10		
11	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
12		
13	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
14		
15	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
16		
17	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
18		
19	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
20		
21	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
22		
23	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
24		
25	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
26		
27	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
28		
29	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
30		
31	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
32		
33	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
34		
35	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
36		
37	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
38		
39	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
40		
41	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
42		
43	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
44		
45	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
46		
47	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
48		
49	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
50		
51	Manutenção SC: 120 mg	Manutenção SC: 120 mg
52		

GIN
LTH

CONFIDENCIAL

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