



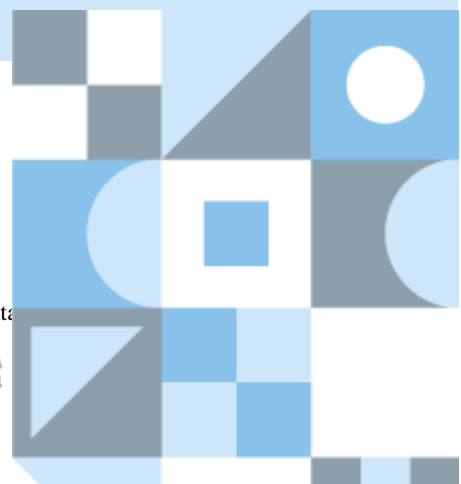
Brasília, DF | Novembro de 2023

Relatório de recomendação

MEDICAMENTO

Infliximabe no tratamento por via subcutânea de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta



2023 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Versão preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

Lista de tabelas

Tabela 1. Medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da DC 14

Tabela 2. Valor CMED do infliximabe SC 18

Lista de quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia 17

Quadro 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])
elaborada pelo grupo demandante 19

Quadro 3. Critérios de inclusão definidos pelo demandante 22

Quadro 4. Caracterização do estudo incluído 25

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência 31

Quadro 6. Características do estudo de custo-minimização elaborado pelo demandante 33

Quadro 7. Comparação do custo do tratamento com as diferentes apresentações de infliximabe
ao longo de 1 ano, no caso de início de tratamento (indução seguida de manutenção) e
manutenção 37

Quadro 8. Avaliação de Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante 40

Quadro 9. Medicamentos para o tratamento de pessoas com DC moderada a grave que tiveram
resposta inadequada às terapias convencionais 41

Figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança 21

Figura 2. Fluxograma do processo de elegibilidade das publicações rastreadas 24

Figura 3. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0 27

Figura 4. Projeção da população elegível para uso de infliximabe SC 39

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	7
2.	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	INTRODUÇÃO	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	10
4.2	Tratamento recomendado	13
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	17
5.1	Preço proposto para a incorporação	18
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante	19
6.2	Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS	21
6.3	Caracterização do estudo selecionado pelo NATS	25
6.4	Risco de viés dos estudos realizado pelo NATS	26
6.5	Efeitos desejáveis da tecnologia	27
6.6	Efeitos indesejáveis da tecnologia	28
6.7	Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS	30
6.8	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis	33
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	33
7.1	Avaliação econômica	33
7.2	Avaliação do impacto orçamentário	38
8.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	40
9.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO	43
10.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
11.	PERSPECTIVA DO PACIENTE	46
12.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	48
13.	REFERÊNCIAS	49

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação crítica das evidências científicas apresentadas pelo demandante Celltrion Healthcare sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do infliximabe subcutâneo (SC) para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn (DC) moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais, visando avaliar a incorporação de uma nova apresentação do medicamento já disponível no Sistema Único de Saúde (SUS). Este relatório foi realizado por colaborador externo da Secretaria-Executiva da Conitec (NATS Nuclimed/HCPA).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Versão preliminar

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Infiximabe SC

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

Demandante: Celltrion Healthcare.

Introdução: A DC é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica que afeta qualquer parte do trato gastrointestinal (da cavidade oral à região anal), 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, gerando absenteísmo e comprometimento das atividades diárias. No SUS, atualmente, os medicamentos disponíveis recomendados são aminossalicilatos, corticosteroides, antibióticos, imunossupressores e biológicos, incluindo o infliximabe via intravenoso (IV).

Pergunta: Infiximabe 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?

Evidências clínicas: Apenas um ensaio clínico randomizado (ECR) de fase I que avaliou a eficácia de infliximabe SC frente ao infliximabe IV foi incluído na síntese de evidências do demandante. Esse achado foi corroborado através de uma estratégia de busca altamente sensível elaborada pelo grupo responsável pela análise crítica da demanda. Em tal estudo, os pacientes com DC em uso de infliximabe SC apresentaram resultados similares ao grupo infliximabe IV em termos de remissão clínica e resposta clínica. Tal resultado também foi observado para os desfechos de remissão e resposta endoscópica e para qualidade de vida. Destaca-se que essa similaridade em termos de eficácia entre infliximabe SC e infliximabe 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 infliximabe IV passaram a usar infliximabe SC até a semana 54, uma vez que os pacientes que fizeram switch apresentaram resultados semelhantes ao grupo infliximabe SC original. Em termos de segurança, que foi avaliada para a amostra total, até a semana 30, e 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. É importante citar que a qualidade da evidência foi considerada baixa.

Avaliação econômica: O demandante apresentou 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 e demonstrou que não haveria incremento de custo para o SUS com a incorporação do infliximabe SC. 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. Após a análise crítica do modelo econômico, foi constatado que, embora apresentasse algumas limitações em sua construção, a análise de custo-minimização proposta pelo demandante não incorria em imprecisões substanciais.

Análise do impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário desenvolvida pelo demandante 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 infliximabe SC 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. Em relação a AIO há duas importantes limitações: o demandante considerou que 100% dos casos adotariam a apresentação SC desde o primeiro ano avaliado, divergindo das diretrizes preconizadas, além de considerar uma aproximação inexata quanto a população, sendo assim a AIO pode ser aprimorada.

Recomendações internacionais: O demandante apresentou informações sobre duas agências, a agência de ATS da França e da Austrália, que emitiram recomendações favoráveis à incorporação de infliximabe SC no tratamento da DC moderada a grave. A análise crítica mostrou que as agências National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) da Austrália, Agência de Medicamentos Europeia (EMA), Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS) e Food and Drug Administration (FDA) recomendam a tecnologia em análise.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram identificadas 7 tecnologias em desenvolvimento para o tratamento de pessoas com Doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais. Quatro anticorpos inibidores de IL-23: risanquizumabe, guselcumabe, miriquizumabe e brasicumabe, destes, o primeiro possui registro (EMA, FDA). Dois agonistas de S1P: etrasimode e ozanimode, ambas em fase 3 de desenvolvimento. Um inibidor de JAK1: upadacitinibe, aprovado nos EUA e UE.

Considerações finais: Infliximabe SC é uma opção terapêutica eficaz, apresentando resultados similares ao infliximabe IV em termos de remissão clínica e resposta clínica, além de remissão e resposta endoscópica e qualidade de vida. Em termos de segurança, apresenta-se como uma opção segura, pois não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para as frequências de eventos adversos (EAs). A análise econômica demonstrou que cada ano de manutenção contemplado na análise representaria uma economia de recursos adicional de R\$ 382,98 por paciente. E o impacto orçamentário calculado para a incorporação do infliximabe SC ao SUS estimou sendo estimada a variação de uma economia de R\$ 441 milhões a um incremento de custo de R\$ 383 milhões.

Perspectiva do paciente: Foi aberta Chamada Pública nº 27/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 14/08/2023 a 24/08/2023, e 38 pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio em plataforma on-line. Durante seu relato, o representante, que possui diagnóstico de doença de Crohn há três anos e realiza o tratamento há dois anos, destacou as dificuldades de acesso, tendo em vista que precisa se deslocar 500 Km até a capital do seu estado para fazer o uso, perdendo dias de trabalho e sofrendo impactos na sua rotina.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de novembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do infliximabe SC para tratamento DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais. Para essa recomendação, o comitê reconheceu que é importante considerar as vantagens de um medicamento administrado via subcutânea em comparação com a via intravenosa, especialmente levando em conta as questões de acesso. No entanto, foi observado que, dado que a tecnologia por administração intravenosa está disponível no SUS e que existem outras opções de medicamentos subcutâneos para a mesma indicação, os pacientes não ficariam desassistidos. Além disso, destacou-se que há uma parceria de desenvolvimento produtivo (PDP) em fase III para infliximabe. Do ponto de vista econômico, o comitê não identificou vantagens significativas no modelo apresentado que compara as duas vias de administração do infliximabe. Diante disso, sugeriu que outros

medicamentos biológicos subcutâneos incorporados para a mesma indicação no SUS fossem incluídos no grupo de comparação nas análises. Houve questionamentos clínicos sobre a ordem de escolha das opções terapêuticas com medicamentos biológicos para a doença de Crohn, especialmente considerando o alto custo do tratamento com infliximabe em comparação com outras opções disponíveis no SUS. O comitê considerou que o retorno da consulta pública e a participação de um especialista clínico podem fornecer esclarecimentos sobre esses pontos durante a reunião de recomendação final.

Versão preliminar

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Doença de Crohn (DC) é uma doença crônica com a média de idade de início aos 30 anos, apresentando dois picos durante seu curso clínico, o primeiro entre os 20 e 30 anos e 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. (1-4)

A DC é uma doença inflamatória crônica com fases de remissão e exacerbação dos sintomas que pode gerar danos gastrointestinais e incapacidade. (5) Os sintomas mais comuns são a diarreia, dor abdominal, sangramento retal, febre, perda de peso e fadiga. (6)

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. (7)

Outra complicação que pode ocorrer no curso da DC são as manifestações extraintestinais (MEI) (6), que acometem cerca de 25% a 46% dos pacientes, incluindo complicações musculoesqueléticas, dermatológicas, oculares, hepatobiliares, vasculares e renais. 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. (1)

Os resultados de um estudo de revisão (4), 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 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

11

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública.

habitantes, respectivamente. (4,8) 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. (9)

No Brasil, há importantes evidências sobre os dados epidemiológicos de incidência e prevalência. (10) Conforme observado nos quatro estudos (11-14) que avaliaram a incidência e prevalência da doença, há uma tendência no aumento da incidência ao longo do tempo e uma maior prevalência atual quando comparada às últimas décadas. O estudo de Brito e colaboradores (2023) (11) avaliou o número de casos diagnosticados de DII, no nordeste do Brasil, ao longo do tempo (1967-2020), observando um aumento progressivo nos casos recém-diagnosticados em cada período de cinco anos nas últimas quatro décadas. Os maiores aumentos foram registrados no período de 2011-2015 (25%), e no período de 2016-2020 (34%) dos casos foram diagnosticados. Foi observado que, ao longo do tempo, a DII apresentou uma taxa média de crescimento de 0,81 por ano com significância estatística ($p < 0,0001$).

Outro estudo foi o de Cassol e colaboradores (2022) (12) que avaliou a incidência e prevalência de DII no estado do Rio Grande do Sul, entre 2014 e 2019. A prevalência de DII durante o período do estudo foi de 9,51 por 100.000 habitantes, dos quais 6,89 correspondiam a pessoas com DC. As taxas de incidência por 100.000 habitantes/ano foram de 2,54 em 2014, 2,61 em 2015, 1,91 em 2016, 0,80 em 2017, 0,83 em 2018 e 0,96 em 2019. A taxa média de incidência de DII por 100.000 habitantes foi de 1,61, dos quais 1,17 correspondiam a DC. A prevalência por região foi maior na área metropolitana da capital do estado: 12,69 por 100.000 habitantes. Dados similares foram encontrados para o estado do Paraná (13), onde em 2010, a incidência de DII foi de 2,00/100.000 pessoas, aumentando significativamente para 13,77/100.000 pessoas em 2019 ($p < 0,001$). Em 2014, a prevalência de DII foi de 17,19/100.000 pessoas, aumentando para 58,88/100.000 pessoas em 2019.

O estudo de Quaresma e colaboradores (2022) (14) apresentou taxas de incidência e prevalência de DII, incluindo dados específicos da DC no Brasil. As taxas de incidência de DII permaneceram estáveis de 2012 a 2020 [9,4/100.000 habitantes em 2012 e 9,6/100.000 em 2020 (IC 95% 0,37-1,99; $p = 0,1801$)], sendo que na DC, as taxas de incidência diminuíram significativamente de 3,7/100.000 para 2,7/100.000 (IC 95% 4,45-2,02; $p < 0,0002$) no mesmo período. Em relação a prevalência, houve aumento significativo da prevalência de DII de 30,0/100.000 em 2012 para 100,1/100.000 em 2020 (IC 95% 14,78-14,95; $p < 0,0001$), sendo que na DC, as taxas de prevalência aumentaram de 12,6/100.000 em 2012 para 33,7/100.000 em

2020 (IC 95% 11,95-12,22; $p < 0,0001$). As taxas de prevalência por cada estado da federação foram descritas, nas quais os estados de São Paulo (região sudeste), Paraná e Santa Catarina (região sul) apresentaram as maiores taxas de prevalência acumulada, enquanto os estados do Amapá, Pará e Roraima (todos da região norte) apresentaram as menores taxas de prevalência de DII e DC.

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. (15-17)

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. (18,19) O impacto psicossocial da doença em pacientes ambulatoriais foi observado a partir de uma pesquisa, na qual os relatos dos participantes apontaram preocupação com a perda do controle intestinal, produção de odores desagradáveis, sensação de sujeira ou mau cheiro e problemas com relações sexuais. (20) Em pacientes com idade entre 10 e 20 anos com doença inflamatória intestinal, percepções negativas da doença e a depressão foram fortemente associadas com menor QVRS. (21)

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. (18) De acordo com um artigo de revisão (22), 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. (22)

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. (19)

Especificamente no estado de Mato Grosso, foi realizado em estudo utilizando os questionários Medical Outcomes Study 36- Item Short-Form Health Survey (SF-36) e o Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), 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. (23)

Nos Estados Unidos, o gasto total com a DC por paciente por ano, incluindo os custos diretos e indiretos, ficou na faixa de US\$ 25.282 a 26.192, dos quais aproximadamente 28% representam os custos indiretos. Em 2006 o total dos custos médicos diretos com a DC estimado ficou entre US\$ 7,8 a 11,2 bilhões no ano. Quando se incluiu os custos indiretos, o custo total estimado ficou em torno de US\$ 10,9 a 15,5 bilhões. 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. (16)

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. (15) 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 US\$ 98.098.212, representando 1% de todos os benefícios pagos no mesmo período. A incapacidade para o trabalho predominou em indivíduos entre os 30 e 49 anos. (24) 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 US\$ 8.562.195,86, representando 0,8% do total de benefícios pagos no estado. A média de absenteísmo por ano devido à doença foi de 225 dias. (25)

4.2 Tratamento recomendado

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de DC (26), publicado em 2017, atualmente em atualização, 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 1).

Tabela 1. Medicamentos recomendados pelo Ministério da Saúde para o tratamento da DC.

Medicamento	Apresentação	Esquema de administração
Sulfasalazina	Comprimidos de 500 mg	2 a 4 comprimidos, VO, 8/8 horas. após refeições
Mesalazina	Comprimidos de 400 mg, 500 mg e 800 mg	4 g/dia, VO, divididos de 6/6, 8/8 ou 12/12 horas
Hidrocortisona	Frasco-ampola de 100 mg e 500 mg	100 mg, infusão IV, de 8/8 horas
Prednisona	Comprimidos de 5 mg e 20 mg	1 mg/Kg/dia, VO, de 24/24 horas, após as refeições
Azatioprina	Comprimidos de 50 mg	2,0 a 2,5 mg/Kg/dia, VO, de 24/24 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 6/6 horas
Metronidazol	Comprimido de 250 mg e 400 mg	20 mg/Kg/dia, VO, divididos de 8/8 horas, após as refeições
Ciprofloxacino	Comprimido de 500 mg	1 comprimido, VO, de 12/12 horas, após as refeições e longe de antiácido
Metotrexato	Solução injetável de 50 mg	Tratamento de indução de remissão: 25 mg/semana, IM, de 7/7 dias Tratamento de manutenção de remissão: 12,5 a 25 mg/semana, IM, de 7/7 dias
Infliximabe	Pó liofilizado para solução concentrada (frasco-ampola) de infusão de 100 mg	Infusão IV <u>Tratamento de indução e manutenção de remissão:</u> 5 mg/Kg/semana nas semanas 0, 2, 6, e a cada 8 semanas após; é possível diminuir o intervalo de administração para infliximabe 5 mg/Kg a cada 6 ou 4 semanas, a partir da semana 14 de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta

		<u>Tratamento da DC complicada por fístula perianal complexa: 5 mg/Kg/semana nas semanas 0, dois, 6, e a cada 8 semanas após; é possível aumentar para 10 mg/Kg a cada 8 semanas em caso de perda de resposta a partir da semana 22ª de tratamento</u>
Adalimumabe	Seringa preenchida de 40 mg	<p>Injeção SC no abdome inferior ou coxa</p> <p><u>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 0, 80 mg na semana 2 e, após, 40 mg a cada 2 semanas; é possível diminuir o intervalo de administração para 40 mg semanal, a partir da semana 4 de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta</u></p> <p><u>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 0, 40 mg na semana 2 e, após, 10 a 20 mg a cada 2 semanas</u></p>
Certolizumabe pegol	Seringa preenchida de 200 mg	<p>Injeção SC no abdome inferior ou coxas; administrar cada seringa de 200 mg em locais distintos</p> <p><u>Tratamento de indução e manutenção de remissão: 400 mg nas semanas 0, 2, 4, e a cada 4 semanas</u></p>
Alopurinol	Comprimido de 100 mg e 300 mg	100 mg/dia, VO, 24/24 horas, após as refeições

Fonte: Dossiê do demandante e PCDT da Doença de Cronh (2017) (26)

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 de peso. Após a melhora dos sintomas, geralmente entre 7 e 28 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. (26)

Os pacientes com Harvey-Bradshaw Index (HBI) igual ou superior a oito, com comprometimento do estado geral, perda de peso, dor abdominal acentuada e fezes diarreicas, sem resposta clínica significativa ao corticosteroide (após seis semanas), a azatioprina mais alopurinol, ao metotrexato ou com contraindicação ou toxicidade ao 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 continuação do tratamento deverá ser avaliada a cada 12 meses. (26)

Os pacientes que alcançaram a remissão clínica são elegíveis ao tratamento de manutenção. Inicialmente, os pacientes que utilizaram o antifator de necrose tumoral (anti-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 é possível reduzir o intervalo de administração dos anti-TNF infliximabe e adalimumabe durante a fase de manutenção. Os pacientes que não tenham feito uso de biológico na fase de indução, também podem fazer uso de anti-TNF para a manutenção. (26)

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

O infliximabe SC (quadro 1) é um anticorpo monoclonal quimérico humano-murino, 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 seguintes atividades biológicas são atribuídas ao TNF-alfa: 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 indução de enzimas de degradação de tecidos produzidas por sinoviócitos e/ou condrócitos. (27)

O TNF-alfa pode se ligar a dois membros da família de receptores de TNF-alfa, o receptor TNF-alfa tipo I (TNF-R1) e o receptor TNF-alfa tipo II (TNF-R2), ambos podem estar ligados a membrana ou podem ser solúveis. O TNF-R1 tem sido considerado de fundamental importância por sua capacidade de iniciar o processo de apoptose. (28)

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Infliximabe
Nome comercial	Remsima
Apresentação	solução injetável na seringa preenchida, solução injetável na seringa preenchida com protetor de agulha e solução injetável na caneta aplicadora
Detentor do registro	Celltrion Healthcare
Fabricante	Celltrion Healthcare
Indicação aprovada na Anvisa	Artrite reumatoide, Espondilite anquilosante, Artrite psoriásica, Psoríase, Doença de Crohn em adultos, Doença de Crohn pediátrica, Doença de Crohn Fistulizante, Colite e retocolite ulcerativa
Indicação proposta	DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais
Posologia e Forma de Administração	Para os casos de DC ativa moderada a grave, o 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. 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.
Patente	O produto possui no Brasil 3 patentes:

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

Fonte: Informações disponíveis no dossiê do demandante.

Após verificação no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), o medicamento infliximabe não está sob proteção de patente e há registros de medicamentos biossimilares deste princípio ativo disponíveis no mercado.

5.1 Preço proposto para incorporação

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas via Banco de Preços em Saúde (BPS), e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Foram considerados os menores preços de compras públicas, preferencialmente os praticados em pregões, bem como o preço do infliximabe SC sugerido para incorporação pelo demandante externo na proposta submetida à avaliação da Conitec (Tabela 2).

O tratamento é composto por duas doses de infliximabe 5 mg/kg IV nas semanas 0, 2, seguida de infliximabe 120 mg SC uma vez a cada 2 semanas.

Tabela 2. Preço da tecnologia

Medicamento	Preço por frasco proposto pelo demandante	PMVG 0% ¹	Preço por frasco praticado em compras públicas ²
Seringa preenchida contendo 120 mg/mL	R\$ 862,79	R\$ 4060,17	Não encontrado

¹Tabela CMED publicada em 02/10/2023, atualizada em 23/10/2023; Foi considerado o PMVG 0%, pois é o único disponível na tabela CMED.

³As buscas no BPS e SIASG não demonstraram nenhum registro para o medicamento.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste relatório é analisar criticamente as evidências científicas apresentadas pelo demandante Celltrion Healthcare sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do infliximabe SC para o tratamento de pacientes adultos com DC moderada a

grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais, visando avaliar a incorporação de uma nova apresentação do medicamento já disponível no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante considerou a seguinte pergunta de pesquisa em sua avaliação: 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?"

O detalhamento da pergunta de pesquisa é apresentado no Quadro 2.

Quadro 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante

P - População	Pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais
I - Intervenção	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: Dossiê do demandante

O demandante considerou apenas um comparador: a mesma tecnologia em avaliação, infliximabe, por via de administração diferente (via IV). É importante destacar que a pergunta PICO poderia ser ampliada quanto ao comparador, pois existem outras duas tecnologias (Adalimumabe e Certolizumabe pegol) recomendadas pelo SUS, direcionadas a mesma população em estudo e também como terapia de manutenção via SC.

No aspecto metodológico, para identificar as evidências (no caso, ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com ou sem meta-análise) o demandante realizou busca nas bases Medline (via Pubmed), Embase, Cochrane Library, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Foram citadas buscas complementares em websites de agências de ATS e instituições correlatas, além de mecanismos de busca no Google® e outras ferramentas online. Também foi informado que as buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e abstracts de publicações selecionadas. Entretanto, não é mencionado detalhamento dessas

buscas complementares e também não foram citadas buscas em registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov) ou registro de revisões sistemáticas (Prospero).

As estratégias de busca foram sensibilizadas e menos específicas (pág. 39 do dossiê), utilizando termos adequados para a doença e para a intervenção (pág. 37 do dossiê), sem restrições de datas e com uso do filtro de revisão sistemática + ECR nas bases PUBMED e EMBASE. Como critérios de inclusão foram considerados estudos de revisões sistemáticas com ou sem meta-análises e ECRs, que incluam pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais em uso de infliximabe por via SC, e em comparação direta ou indireta com infliximabe IV.

Além dos critérios de inclusão, relata-se os seguintes critérios de exclusão aplicados: 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.

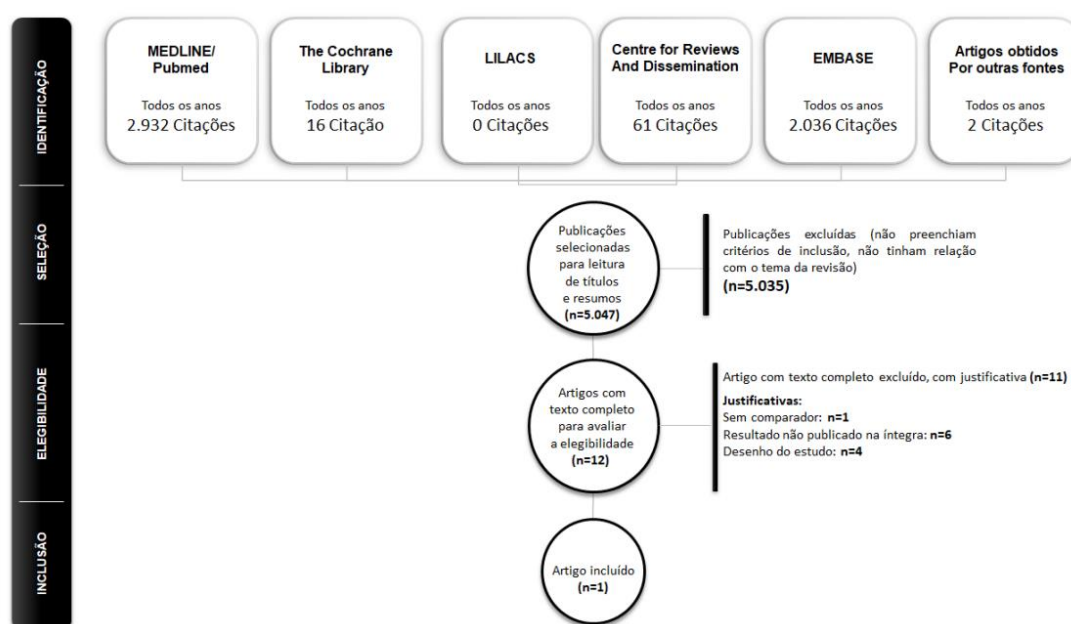
Foi apresentado fluxograma com os resultados do processo de busca e elegibilidade (pág. 43 do dossiê) informando que após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 5.047 citações foram localizadas. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 12 citações foram selecionadas para leitura na íntegra. Destas, um ensaio clínico randomizado foi selecionado e incluído (Figura 1).

O demandante apresentou a avaliação de risco de viés utilizando a ferramenta adequada, RoB 2.0. Também apresentou risco de viés para cada desfecho, pois havia divergência de cegamento entre eles. De modo geral, os resultados da avaliação estão corretos e são confiáveis.

Em relação a avaliação da certeza da evidência, o demandante utilizou a ferramenta adequada, GRADE, considerando os desfechos qualidade de vida (classificação moderada), atividade da doença (classificação moderada), resposta clínica (classificação moderada), remissão clínica (classificação moderada), resposta clínica endoscópica (alta), remissão clínica endoscópica (alta) e segurança (baixa). Após análise de cada desfecho da evidência, a equipe do NATS considerou incorreta a análise da graduação de evidência quanto a imprecisão do estudo, deste modo, o GRADE foi reconstruído.

Após avaliação crítica da revisão sistemática conduzida pelo demandante, pode-se apontar as seguintes limitações: não há indicação de registro público do protocolo de revisão sistemática; não há relato sobre adesão às diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), entretanto o demandante afirma que o processo de seleção foi conduzido de forma pareada e independente; não foram citadas buscas em registros de ensaios clínicos (ClinicalTrials.gov); restrição do grupo comparador sendo que o SUS disponibiliza outras tecnologias via SC para a população em estudo. Sendo assim, foi realizada nova busca de estudos clínicos recentes pela equipe no NATS Nuclimed/HCPA, apresentadas no item a seguir.

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



Fonte: Dossiê do demandante

6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS

Com base na pergunta PICO estabelecida pelo demandante, foram realizadas buscas nas bases de dados: Cochrane Library, MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via BVS) e EMBASE. A busca foi realizada entre 7 e 8 de setembro de 2023, segundo critérios de inclusão e exclusão definidos pelo demandante. O Quadro 3 apresenta a estratégia de busca utilizada em cada uma das bases de dados selecionadas, bem como os números de resultados. O uso do filtro revisão sistemática + ECR foi excluído da busca na base MEDLINE (via Pubmed), com o objetivo de ampliar a busca.

Quadro 3 – Estratégia de busca nas plataformas consultadas.

Bases de dados	Estratégias de busca	Número de publicações encontradas
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees #2 Enteritis #3 Granulomatous #4 Granulomatous Enteritis #5 Enteritis, Regional #6 Ileitis, Regional #7 Ileitis, Terminal #8 Regional Ileitis #9 Terminal Ileitis #10 Regional Ileitides #11 Regional Enteritis #12 Inflammatory Bowel Disease #13 Crohn's Disease #14 Crohns Disease #15 Crohn's Enteritis #16 Colitis, Granulomatous #17 Granulomatous Colitis #18 Ileocolitis #19 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 #20 MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees #21 Remicade #22 Infliximab-dyyb #23 Infliximab dyyb #24 Inflectra #25 Renflexis #26 Monoclonal Antibody cA2 #27 cA2, Monoclonal Antibody #28 Antibody cA2, Monoclonal #29 MAb cA2 #30 Infliximab abda #31 Infliximab-abda #32 #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 #33 #19 AND #32 363	363
MEDLINE (via Pubmed)	(((((((((((((((("Crohn Disease"[Mesh]) OR (Crohn's Enteritis[Text Word])) OR (Regional Enteritis[Text Word])) OR (Crohn's Disease[Text Word])) OR (Crohns Disease[Text Word])) OR (Inflammatory Bowel Disease 1[Text Word])) OR (Enteritis, Granulomatous[Text Word])) OR (Granulomatous Enteritis[Text Word])) OR (Enteritis, Regional[Text Word])) OR (Ileocolitis[Text Word])) OR (Colitis, Granulomatous[Text Word])) OR (Granulomatous Colitis[Text Word])) OR (Ileitis, Terminal[Text Word])) OR (Terminal Ileitis[Text Word])) OR (Ileitis,	3.737

	Regional[Text Word])) OR (Regional Ileitides[Text Word])) OR (Regional Ileitis[Text Word])) AND (((((((((((("Infliximab"[Mesh]) OR (MAB cA2[Text Word])) OR (Monoclonal Antibody cA2[Text Word])) OR (Antibody cA2, Monoclonal[Text Word])) OR (cA2, Monoclonal Antibody[Text Word])) OR (Infliximab-dyyb[Text Word])) OR (Infliximab dyyb[Text Word])) OR (Inflectra[Text Word])) OR (Remicade[Text Word])) OR (Infliximab-abda[Text Word])) OR (Infliximab abda[Text Word])) OR (Renflexis[Text Word])) OR (REMSIMA[Other Term]))	
LILACS (via BVS)	((mh:(Doença de Crohn)) OR (mh:(Crohn Disease)) OR (mh:(Enfermedad de Crohn)) OR (mh:(Maladie de Crohn)) OR (Enterite Granulomatosa) OR (Enterite Regional) OR (Ileocolite) OR (Ileíte Regional) OR (Ileíte Terminal)) AND ((mh:(Infliximab)) OR (Anticorpo Monoclonal cA2) OR (Inflectra) OR (Infliximab-abda) OR (Infliximab-dyyb) OR (Infliximabe) OR (MAB cA2) OR (Remicade) OR (Renflexis) OR (REMSIMA))	51
EMBASE	#1 'crohn disease'/exp OR 'cleron disease' OR 'crohn`s disease' OR 'crohns disease' OR 'enteritis regionalis' OR 'intestinal tract, regional enteritis' OR 'morbus crohn' OR 'regional enteritis' OR 'regional enterocolitis' OR 'crohn disease' #2 'infliximab'/exp OR 'abp 710' OR 'abp710' OR 'avakine' OR 'avsola' OR 'bcd 055' OR 'bcd055' OR 'bow 015' OR 'bow015' OR 'cmab 008' OR 'cmab008' OR 'ct p13' OR 'ctp13' OR 'flixabi' OR 'gb 242' OR 'gb242' OR 'gp 1111' OR 'gp1111' OR 'inflectra' 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 'remicade' OR 'REMSIMA' OR 'renflexis' OR 'revellex' OR 'ro 6897845' OR 'ro6897845' OR 'sti 002' OR 'sti002' OR 'ta 650' OR 'ta650' OR 'zessly' OR 'infliximab' #3 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'trial, randomized controlled' OR 'randomized controlled trial' #4 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' #5 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'meta analysis' #6 #1 AND #2 AND #3 OR #4 OR #5	2.078

O processo de elegibilidade dos estudos foi realizado em duas etapas, por dois revisores independentes. A primeira etapa consistiu na triagem dos estudos por avaliação de título e

resumo, utilizando a plataforma Rayyan QCRI®. Na segunda etapa foi realizada a avaliação por texto completo. Os conflitos foram discutidos até que se chegasse a um consenso e, quando necessário, foram resolvidos por um terceiro revisor.

Foram encontradas 6.229 citações de estudos, destas 550 eram duplicatas. Após a exclusão das duplicatas e elegibilidade por título e resumo, restaram 25 publicações para a avaliação por texto completo (Figura 1). Após a segunda etapa de elegibilidade, foi incluído 1 estudo (ECR). A Figura 2 (a seguir) resume o processo de identificação, triagem e avaliação de elegibilidade.

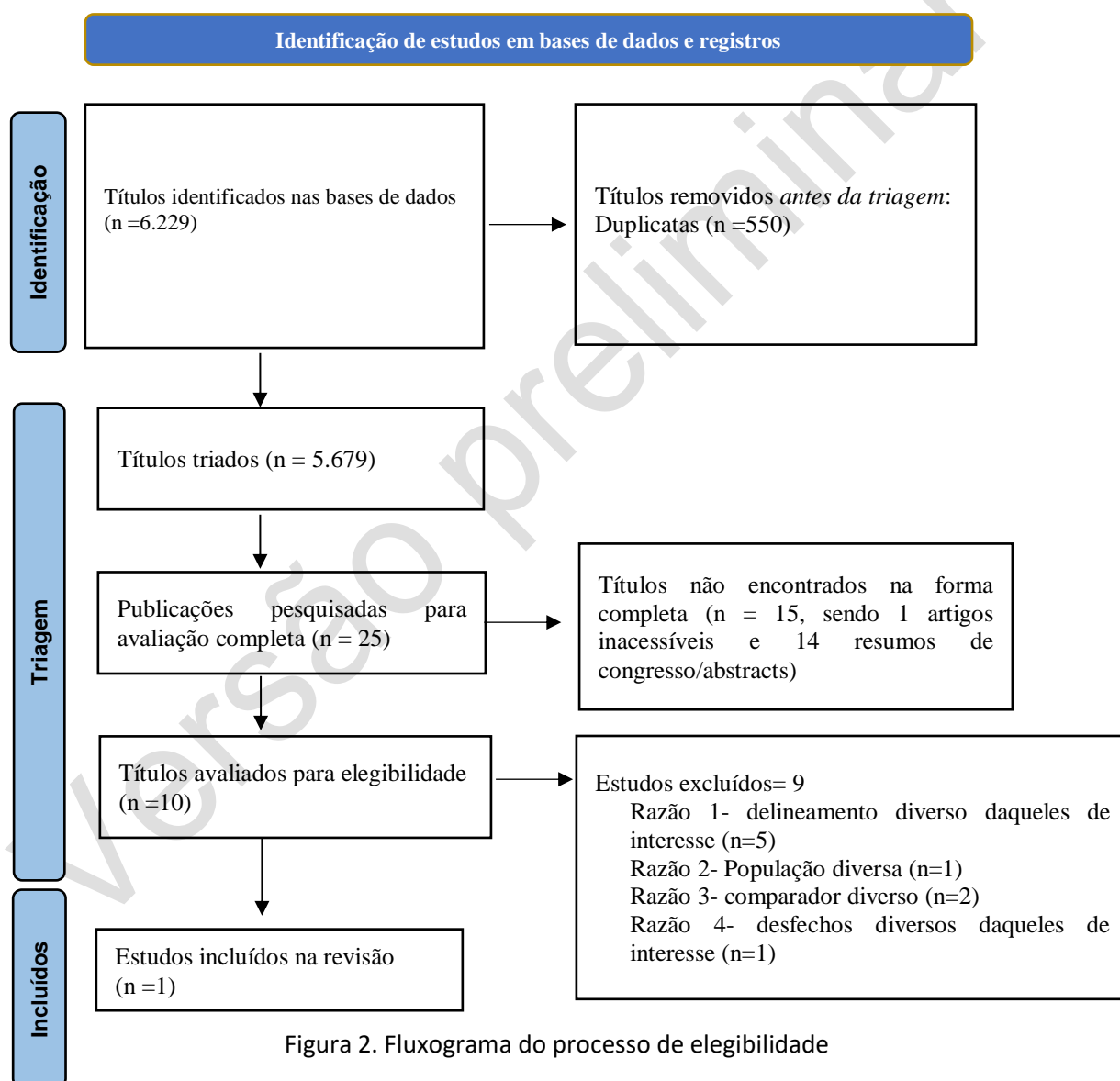


Figura 2. Fluxograma do processo de elegibilidade

A reprodução da busca pelo NATS alcançou resultados semelhantes aos apresentados pelo demandante. Contudo, de forma mais sensível, identificou um número maior de citações.

A evidência incluída foi a mesma selecionada e apresentada pelo demandante, referente ao ensaio clínico randomizado (ECR – NCT02883452). (29)

6.3 Caracterização do estudo selecionado pelo NATS

O único estudo incluído foi o de Schreiber e colaboradores (2021) (29), que conduziram um ECR aberto, multicêntrico e de fase 1, com o objetivo de avaliar a farmacocinética, eficácia e segurança de infliximabe SC versus infliximabe IV em pacientes com DII (Quadro 4).

Quadro 4. Caracterização do estudo incluído

Nº de participantes	População e Tempo de Seguimento	Intervenção	Comparação	Desfechos
N=131, sendo DC=53 RCU=78	Adultos com idade entre 18 e 75 anos, com DC ativa ou RCU, com duração de pelo menos 3 meses Tempo de seguimento: 54 semanas	infliximabe SC=66	infliximabe IV=65	Primários: farmacocinética Secundários: Eficácia e segurança

Foram incluídos pacientes com idade entre 18 e 75 anos, com DC (40,5% da amostra total) ou retocolite ulcerativa (RCU) ativas, com duração da doença ≥ 3 meses antes da administração da intervenção do estudo naíves 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 aminossalicilatos) 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.

Todos os participantes receberam duas doses de infliximabe 5 mg/kg por via IV nas semanas 0 e 2 antes da randomização. Os participantes foram randomizados nos grupos infliximabe IV ou infliximabe SC. Foram incluídos 66 pacientes no grupo infliximabe SC e 65 no grupo infliximabe IV. Desses, 28 (42,4%) e 25 (38,5%) possuíam DC em cada grupo, respectivamente.

infliximabe SC foi administrado na semana 6 e depois a cada 2 semanas até a semana 54, sendo que pessoas com ≤ 80 kg receberam 120mg e pessoas com ≥ 80 kg receberam 240mg. É importante mencionar que a dose de infliximabe SC licenciada é de 120mg a cada 2 semanas.

infliximabe IV foi administrado nas semanas 6, 14 e 22, com modificação na semana 30 para infliximabe SC até a semana 54. Desta forma, os dados da semana 30 são reportados porque permitem a comparação direta entre infliximabe IV e infliximabe SC.

6.4 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS

Para a avaliação dos ECR foi utilizada a ferramenta RoB 2.0., que 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 com algumas preocupações.

O ECR em análise apresentou risco de viés alto para os desfechos de resposta clínica, remissão clínica, qualidade de vida e segurança por se tratar de um estudo de desenho aberto, sendo que o conhecimento sobre a intervenção possa ter influenciado no relato dos pacientes e na avaliação dos desfechos pelos investigadores. Além disso, o risco de viés foi baixo para os desfechos endoscópicos (resposta clínica endoscópica e remissão clínica endoscópica), nos quais o viés foi mitigado devido ao uso de avaliação por comitê independente cego à alocação.

Uma análise completa está disponível na Figura 3 (a seguir).

Estudo avaliado	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	
Schreiber et al. (2021)	Resposta clínica	+	-	+	-	+	-	+
	Remissão clínica	+	-	+	-	+	-	!
	Resposta clínica endoscópica	+	+	+	+	+	+	-
	Remissão clínica endoscópica	+	+	+	+	+	+	
	Qualidade de vida	+	-	+	-	+	-	
	Segurança	+	-	+	-	+	-	
								D1
								D2
								D3
								D4
								D5

+ Baixo risco
 ! Algumas preocupações
 - Alto risco
 D1 Processo de randomização
 D2 Desvios das intervenções pretendidas
 D3 Dados faltantes do desfecho
 D4 Mensuração do desfecho
 D5 Seleção do resultado reportado

Figura 3. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0

6.5 Efeitos desejáveis da tecnologia

Os desfechos apresentados pelo demandante, eficácia e qualidade de vida, foram semelhantes aos desfechos apresentados pelo NATS.

Desfecho 1. Eficácia

As pontuações médias do CDAI foram geralmente comparáveis entre os grupos até a semana 54 (semana 30: infliximabe SC (103,81 [24/28]; infliximabe IV (106,44 [20/25])). As proporções de pacientes que alcançaram resposta clínica (pelo CDAI-100) (infliximabe SC 67,9% [19/28] e infliximabe IV 64,0% [16/25]) e remissão clínica (infliximabe SC 64,3% [18/28] e infliximabe IV 56,0% [14/25]) também foram semelhantes entre os grupos após os pacientes do grupo IV mudarem para SC na semana 30.

A pontuação simplificada da atividade endoscópica para a doença de Crohn (SES-CD score) foi determinada em um subgrupo de participantes na semana 22, em que fizeram a colonoscopia. As proporções de pacientes que alcançaram resposta endoscópica ou remissão endoscópica não foram estatisticamente diferentes no infliximabe SC em comparação com o grupo infliximabe IV na semana 22 (resposta endoscópica: 78,6% [n = 11/14] vs 42,9% [n = 3/7]; p=0.1564; remissão endoscópica: 35,7% [n = 5/14] vs 14,3% [n = 1/7]; p=0.6126). As proporções de pacientes que alcançaram resposta endoscópica e remissão também foram semelhantes entre os grupos na semana 54 (resposta endoscópica: 75,0% [n = 9/12] vs 80,0% [n = 8/10]; remissão endoscópica: 50,0% [n = 6/12] vs 50,0% [n = 5/10]).

Desfecho 2. Qualidade de vida

A melhora nas pontuações médias no SIBDQ foi similar entre os grupos até a semana 54 (Baseline: infliximabe SC (37,1 [28/28]; infliximabe IV (37,8 [25/25])); semana 30: infliximabe SC (53,6 [24/28]; infliximabe IV (53,4 [18/25])); semana 54: infliximabe SC (53,6 [22/28]; infliximabe IV (53,2 [18/25]));

6.6 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os desfechos apresentados pelo demandante relativos a segurança foram semelhantes aos desfechos apresentados pelo NATS.

Desfecho 1. Segurança

A segurança foi avaliada para a população total, incluindo DC e RCU. Durante a primeira parte da fase (semana 6 a semana 30), eventos adversos emergentes do tratamento (EAETs) foram relatados por 38 (57,6%) e 32 (49,2%) pacientes nos grupos infliximabe SC e infliximabe IV, respectivamente ($p=0,3833$), sendo que EAETs relacionados ao medicamento do estudo foram relatados por 22 (33,3%) e 15 (23,1%) pacientes, respectivamente ($p=0,2448$). Eventos adversos graves emergentes do tratamento (EAGETs) foram relatados por 2 (3,0%) e 4 (6,2%) pacientes nos grupos infliximabe SC e infliximabe IV, respectivamente ($p=0,4403$). EAETs que levaram à interrupção do medicamento do estudo foram relatados somente por 3 (4,6%) pacientes no grupo infliximabe IV. Nenhuma morte foi relatada durante o estudo.

Considerando os eventos adversos de interesse especial, as taxas de reações relacionadas à infusão (RRI) foram relatadas para 2 (3,1%) pacientes no grupo infliximabe IV durante a fase de manutenção antes da semana 30. Os pacientes apresentavam anticorpo antidroga (ADA) e anticorpo neutralizante (NAb) positivos no momento da ocorrência das reações em ambos os casos. Esses eventos foram de intensidade grau 2; uma reação, ocorrida durante a semana 14 da infusão do medicamento do estudo, levou à retirada do paciente do estudo. Um (1,5%) paciente no grupo infliximabe SC relatou uma reação relacionada à injeção (grau 1 de intensidade) durante a fase de manutenção antes da semana 30. Esse paciente relatou a reação após a injeção na semana 20; os resultados de ADA e NAb medidos na semana 22 foram positivos e negativos, respectivamente. Um (1,5%) paciente no grupo infliximabe SC relatou hipersensibilidade tardia durante esse período. O evento foi de intensidade grau 1 e ocorreu 2 dias após a injeção do medicamento do estudo na semana 6; o paciente era ADA negativo no momento da ocorrência. Reações locais no local da injeção, todas de intensidade grau 1-2, foram relatadas por uma proporção maior de pacientes no grupo infliximabe SC em comparação com o grupo infliximabe IV (11 [16,7%] vs. 1 [1,5%] pacientes).

Em relação a infecções, proporções semelhantes de pacientes nos grupos infliximabe SC e infliximabe IV apresentaram EAETs de infecção durante a fase de manutenção antes da semana 30: 11 (16,7%) e 11 (16,9%), respectivamente. A maioria das infecções foi de intensidade grau 1 a 2.

Quanto a dor no local da injeção, foi maior no grupo infliximabe SC em comparação com o grupo infliximabe IV na semana 6, quando esses pacientes receberam a primeira injeção SC. A dor local diminuiu com a administração repetida de infliximabe SC e permaneceu bastante consistente no grupo infliximabe IV até a semana 22.

A partir da semana 30, 31 (47,0%) e 21 (32,3%) pacientes dos grupos infliximabe SC e infliximabe IV, respectivamente, relataram EAETs ($p=0,1085$), enquanto 13 (19,7%) e 12 (18,5%) pacientes, respectivamente, relataram EAETs relacionados ao medicamento do estudo. Proporções semelhantes de pacientes relataram EAETs em cada grupo (infiximabe SC: 3 [4,5%] pacientes; infliximabe IV: 3 [4,6%] pacientes). Um (1,5%) paciente no braço do infliximabe SC apresentou um EAET que levou à interrupção do medicamento do estudo.

Nenhum paciente no grupo infliximabe IV apresentou reações sistêmicas à injeção (RSIs) ou hipersensibilidade tardia após a mudança para infliximabe SC. Um (1,5%) paciente no grupo infliximabe SC apresentou uma RSI de grau 1 na semana 52; o paciente permaneceu negativo para ADA ao longo do estudo. Além disso, um (1,5%) paciente no grupo infliximabe SC relatou hipersensibilidade tardia um dia após a administração do medicamento na semana 52. O evento foi de intensidade grau 1; os resultados de ADA nas semanas 46 e 54 foram positivos, enquanto os resultados de anticorpo neutralizante (NAb) foram negativos. A proporção de pacientes no grupo infliximabe SC relatando reações localizadas no local da injeção (RLIs) localizadas a partir da semana 30 (7 [10,6%] pacientes) não foi estatisticamente diferente do grupo infliximabe IV (2 [3,1%] pacientes; $p=0,1645$). Infecções foram relatadas com frequência comparável entre os grupos (infiximabe SC: 12 [18,2%] pacientes; infliximabe IV: 9 [13,8%] pacientes).

A dor local no local do tratamento aumentou no grupo infliximabe IV na semana 30, quando os pacientes passaram para o tratamento com infliximabe SC. Essa dor no local do tratamento diminuiu com a administração repetida de infliximabe SC até a semana 54.

De modo geral, os eventos adversos mais frequentes foram RLIs, agravamento da doença, neutropenia e erupção cutânea. Sendo que RLIs foram relatados por uma proporção maior de pacientes no grupo infliximabe SC em comparação com o grupo infliximabe IV (15 [22,7%] vs. 3 [4,6%]). A maioria dos eventos adversos foi de intensidade grau 1 a 2; eventos adversos relacionados ao medicamento do estudo de grau 3 foram relatados por 2 (3,0%) e 7 (10,8%) pacientes nos grupos infliximabe SC e infliximabe IV, respectivamente. Eventos adversos

de grau 4 foram relatados por 2 (3,0%) e 1 (1,5%) pacientes nos grupos infliximabe SC e infliximabe IV, respectivamente, incluindo neutropenia (1 paciente por grupo) e apendicite (infliximabe SC); todos foram considerados não relacionados ao medicamento do estudo. Não houve diferença notável entre os braços ou quaisquer novas descobertas de segurança nos resultados laboratoriais clínicos, medições de sinais vitais ou resultados de eletrocardiograma.

6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS

Com o objetivo de avaliar a confiança no conjunto de evidências foi utilizada a ferramenta Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE). Foram incluídos nesta análise os desfechos de eficácia relacionados com resposta clínica, remissão clínica, resposta clínica endoscópica, remissão endoscópica, além de qualidade de vida e segurança.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE é baixa para os desfechos avaliados. Os principais motivos para redução da qualidade foram alto risco de viés, por se tratar de um estudo de desenho aberto; imprecisão, por ser um estudo com tamanho amostral pequeno; e evidência indireta, no desfecho segurança, o qual foi avaliado a população completa do estudo, que incluiu pacientes com DC e RCU.

Uma análise completa está disponível no Quadro 5, a seguir.

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência

Avaliação da Certeza da Evidência						
Participantes (estudos)	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Viés de publicação	Certeza Geral da Evidência
Eficácia (resposta clínica)						
ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Eficácia (remissão clínica)						
ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Eficácia (resposta clínica endoscópica)						
ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Eficácia (remissão endoscópica)						
ECR	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
Qualidade de vida						
ECR	grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa

Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência

Avaliação da Certeza da Evidência

Segurança

ECR	grave ^a	não grave	grave ^c	grave ^b	nenhum	⊕⊕○○ Baixa
-----	--------------------	-----------	--------------------	--------------------	--------	---------------

Legenda: ^a Alto risco de viés devido ser um estudo de desenho aberto; ^b Tamanho amostral pequeno; ^c Resultados apresentados para a amostra total que inclui pacientes com RCU e DC.

6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Comparando os efeitos desejáveis (desfechos de eficácia e qualidade de vida), com os efeitos indesejáveis (desfechos de segurança) é possível observar que a literatura avaliada aponta benefícios potenciais no que diz respeito a resposta clínica e remissão clínica dos indivíduos, sugerindo similaridades entre as formas farmacêuticas, apesar de não serem resultados significativos. O perfil de segurança do infliximabe SC pode ser considerado adequado. Entretanto, é necessário ressaltar que a qualidade geral das evidências avaliadas foi baixa.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

Para avaliação da custo-efetividade, o demandante encaminhou um modelo de custo-minimização comparando o infliximabe SC com o infliximabe IV no tratamento de pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais. A seguir, é discutida a análise apresentada pelo demandante com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. (30)

7.1 Análise da avaliação econômica

O Quadro 6 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde.

Quadro 6. Características do estudo de custo-minimização elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentário
Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado
Alternativas comparadas	Infliximabe SC e Infliximabe via IV	Adequado
População em estudo	Pacientes adultos com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais	Adequado
Desfecho(s) de saúde	Não foi explicitado	Inadequado. Considerando-se a escolha de custo-minimização, o pressuposto é que os resultados

		em termos de eficácia e segurança seriam equivalentes.
Horizonte de tempo	<p>1 ano</p> <p>O demandante utilizou 2 diferentes modelos de custo-minimização, um deles considerou 1 ano de quem iniciava tratamento (portanto com fase de indução, seguida de manutenção) e outro considerou 1 no naqueles que já estariam na fase de manutenção.</p>	<p>Adequado.</p> <p>Ambas as apresentações têm posologia diversa durante a fase de indução e manutenção.</p> <p>A forma IV segundo PCDT de DC: indução e manutenção de remissão:</p> <p>5 mg/kg/semana nas semanas 0, 2, 6, e a cada 8 semanas após (é possível diminuir o intervalo de administração para infliximabe 5 mg/kg a cada 6 ou 4 semanas, a partir da semana 14 de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta).</p> <p>A forma SC segundo bula específica: inicia-se 4 semanas após a última aplicação de duas infusões intravenosas do infliximabe de 5 mg/kg dadas com um intervalo de 2 semanas. A dose SC recomendada é 120 mg uma vez a cada 2 semanas.</p>
Taxa de desconto	Não foi aplicada	Adequado, considerando-se o horizonte temporal adotado de 1 ano
Perspectiva de análise	SUS	Adequado
Medida de efetividade	Não foi explicitado	Como mencionado anteriormente, considerando-se a escolha de custo-minimização, o pressuposto é que os resultados em termos de eficácia e segurança seriam equivalentes.

		Baseado neste aspecto, a não explicitação desta medida não comprometeria o resultado final (todos os desfechos considerados seriam iguais necessariamente neste modelo, o que é corroborado pela escassa literatura apresentada).
Medida e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não aplicada	Não aplicada
Estimativa de Recursos despendidos e de custos	Custo de aquisição do medicamento e custo da aplicação do medicamento	<p>Pode se considerar estes parâmetros adequados, considerando-se que a aplicação englobaria insumos e trabalho dos profissionais envolvidos.</p> <p>Há porém um item que não foi computado e que se utilizado, favoreceria o infliximabe SC, é o custo da permanência num centro de infusão por ao menos 2 horas) que é o tempo mínimo recomendado da infusão de infliximabe IV). O uso de uma apresentação SC economizaria estes custos.</p> <p>Considerando ainda que não há no entanto um parâmetro nacional que quantifique este custo, sendo a melhor forma de aferição para tal o microcusteio, que por sua vez tem um potencial de generalização</p>

		<p>baixo (devido à variabilidade inter-instituição).</p> <p>Sendo assim não se pode classificar como inadequado a não utilização deste componente e sim um elemento de inexatidão no custo final, que, no entanto,, como já mencionado, se incluído, necessariamente favoreceria o produto do demandante.</p>
Unidade Monetária	Real	Adequado
Método de Modelagem	Custo-minimização	Adequado
Pressupostos do modelo	<p>Tratamento de indução e manutenção de remissão:</p> <p>5 mg/kg/semana nas semanas 0, 2, 6, e a cada 8 semanas após; é possível diminuir o intervalo de administração para infliximabe 5 mg/kg a cada 6 ou 4 semanas, a partir da semana 14 de tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta.</p> <p>Para o tratamento IV, adotou-se um peso médio de 65 kg, (segundo o demandante devido a ter sido este utilizado no Relatório CONITEC, N° 239, que avaliou certolizumabe pegol para o tratamento da DA moderada a grave). Com uma dose de 325 mg para a administração IV, ou 3,25 frascos. Para o cálculo do custo de tratamento, arredondou-se para cima o número de frascos necessários para 4 frascos.</p> <p>Foram calculadas 8 doses para o ano de indução, totalizando 32 frascos de 100 mg de infliximabe, sendo que para a</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>A maioria dos cálculos com base no peso em adultos, utiliza 70kg e não 65kg, a adoção deste peso reduz o gasto com a forma IV que é calculada em KG de peso. Por outro lado, a adoção pelo demandante de arredondamento de dose média com o “desperdício” de $\frac{3}{4}$ do conteúdo de uma ampola “aumenta” o preço final do tratamento com a apresentação IV (o autor pode ter considerado a bula, mas não considerou, por exemplo, a possibilidade de compartilhamento de frascos, algo que não é incomum em centros de infusão que atendam no mesmo dia vários usuários de um mesmo imunobiológico).</p>

	<p>manutenção foram consideradas 7 doses ou 28 frascos.</p> <p>Já a dose da apresentação SC, no ano de indução foi calculado o uso de 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 INFLIXIMABE SC (infiximabe), sendo a aplicação a cada duas semanas.</p>	
Análise de sensibilidade	Determinística	<p>Parcialmente adequada.</p> <p>Variou-se apenas o preço do infiximabe IV e o peso dos pacientes entre 60-80kg.</p> <p>Não avaliou variação do custo de apresentação SC.</p> <p>Não apresentou um diagrama de tornado com todos os elementos relevantes e suas variações</p>

O preço de infiximabe IV adotado pelo demandante foi obtido 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 infiximabe. Já, segundo pesquisa realizada por nós no BPS, entre 20/04/2022 e 23/10/2023, o preço médio de uma ampola de infiximabe com 100mg foi de R\$ 731, 89, sendo o preço mínimo R\$ 433,92 e o máximo no período de R\$1.218, 36.

Já para a apresentação de infiximabe SC, o preço proposto de incorporação é de R\$ 862,79 (segundo o demandante, um desconto de 62,69% no PMVG 0%).

O custo referente à administração IV, foi também considerado pelo demandante, tendo sido adotada por este a mesma metodologia utilizada no Relatório Nº 480, da CONITEC, 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.

Quadro 7. Comparação do custo do tratamento com as diferentes apresentações de infliximabe ao longo de 1 ano, no caso de início de tratamento (indução seguida de manutenção) e manutenção.

	Infliximabe IV Indução+ Manutenção (1 ano)	Infliximabe IV Manutenção (1 ano)	Infliximabe SC Indução+ Manutenção (1 ano)	Infliximabe SC Manutenção (1 ano)
Custo (R\$)	24.840,19	22.815,51	25.223,18	22.432,52
Diferença IV- SC (R\$)	Valor incremental (apresentação SC) Indução+ Manutenção= + 382,98			
	Valor incremental (apresentação SC) Manutenção= - 382,98			

Fonte: Elaborado com base no dossiê do demandante.

Após a avaliação crítica do modelo, constatou-se que a despeito de algumas limitações em sua construção (mencionadas no quadro 6), a análise de custo-minimização apresentada pelo demandante não poderia ser considerada incorreta.

Pode-se apontar como principais limitações o peso utilizado para cálculo não ser o mais adotado para estimativas similares em adultos e a adoção de um ‘arredondamento para cima’ que implica no desperdício de $\frac{3}{4}$ de ampola naqueles que fazem o tratamento com a apresentação IV a cada aplicação (o que aumenta o custo do tratamento destes), a não inclusão de outros aspectos na análise de sensibilidade (variação do custo da aplicação do medicamento e do custo da apresentação SC do infliximabe).

7.2 Avaliação do impacto orçamentário (AIO)

População

O demandante utilizou dados do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) para definição do 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 infliximabe SC e a possibilidade de intercambiar da administração IV para SC, assumiu-se que a população elegível ao tratamento com infliximabe SC seria a mesma que está atualmente em tratamento com infliximabe IV. Uma premissa adequada e conservadora, posto que assume que a incorporação da nova apresentação não interferiria na distribuição atual dos pacientes em

tratamento com infliximabe e demais imunobiológicos previstos no PCDT de DC (adalimumabe e certolizumabe pegol).

Baseado nesse princípio, a população anual, de interesse para os anos de 2024 a 2028 foi estimada em: 13.565, 14.433, 15.301, 16.168 e 17.036 indivíduos.

A figura 4 foi apresentada pelo demandante e representa a estimativa populacional para uso de infliximabe.

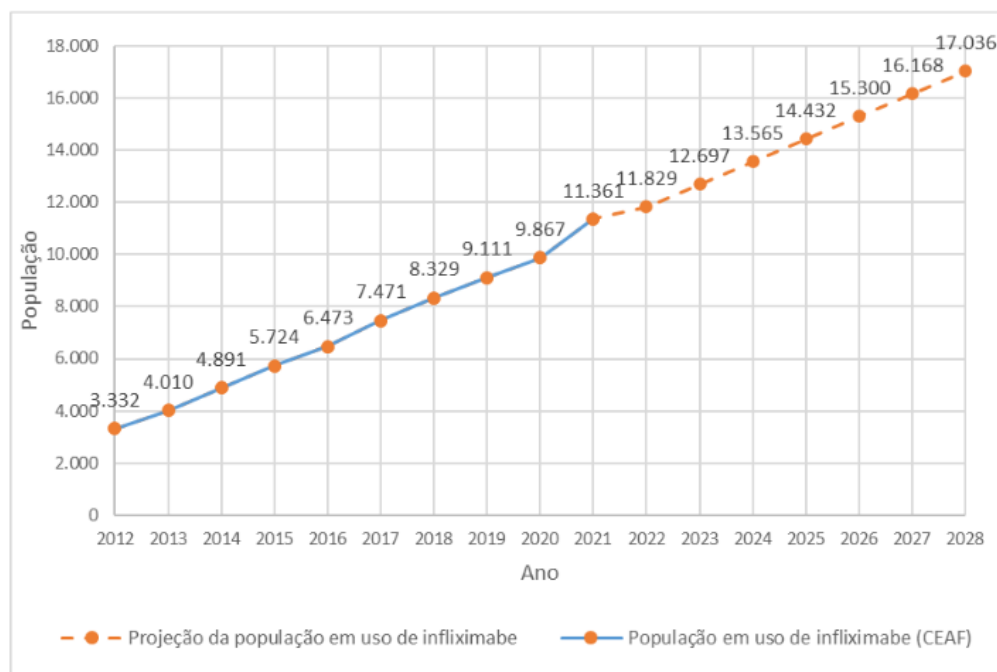


Figura 4. Projeção da população elegível para uso de infliximabe SC (demandante).

Fonte: Dossiê do demandante.

Os preços dos medicamentos e da aplicação da apresentação IV foram os mesmos adotados no modelo de custo minimização do demandante:

O preço de infliximabe IV foi de R\$ 635,00 por frasco de 100 mg de infliximabe. Segundo pesquisa nossa, no BPS, entre 20/04/2022 e 23/10/2023, o preço médio de uma ampola de infliximabe com 100mg foi de R\$ 731, 89, sendo o preço mínimo R\$ 433,92 e o máximo no período de R\$1.218, 36.

Já para a apresentação de infliximabe SC, o preço proposto de incorporação é de R\$ 862,79 (segundo o demandante, um desconto de 62,69% no PMVG 0%).

O custo referente à administração IV, foi de R\$149,51 (referente ao ano de 2022).

No seu cálculo de AIO o demandante considerou que 100% dos casos adotariam a apresentação SC desde o primeiro ano avaliado (estratégia que diverge das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário. (31)

Adicionalmente o demandante utilizou a diferença entre a população total estimada (cerca de 13.565 pacientes) em 2024 e em 2023 (em torno de 12.698), para inferir que haveria 867 pacientes novos em 2024, os restantes 12.698. Adotando a diferença ano a ano na população estimada (2025-2024 e assim por diante) sempre como o número de casos novos. Tendo ainda considerado os demais em manutenção. Trata-se de uma aproximação inexata, posto que não considera a possibilidade de que alguns pacientes parem o medicamento, permanecendo estáveis e nem que haja casos que necessitem trocar para outro imunobiológico.

Os achados do demandante estão no quadro 8 a seguir.

Quadro 8. Avaliação de Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante.

Parâmetros	2024	2025	2026	2027	2028
População elegível	13.565	14.433	15.301	16.168	17.036
Custo (R\$)-Cenário de referência (100% IV)- sem aplicação	309.492.341	329.296.201	349.100.060	368.881.104	388.684.963
Custo (R\$)- Cenário alternativo (100% SC)	304.297.187	323.768.617	343.240.048	362.689.046	382.160.477
Custo (R\$) incremental	- 5.195.155	- 5.527.583	- 5.860.012	- 6.192.057	-6.524.486

Fonte: Dossiê do demandante.

Ainda que não se possa definir como pressupostos metodológicos errados, a AIO poderia ser aprimorada.

8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de identificar tecnologias para o tratamento de pessoas com Doença de Crohn (DC) moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais. A pesquisa foi realizada em 22 de agosto de 2023, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (i) *ClinicalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Crohn Disease | Adult, Older Adult | Phase 3, 4.*
- (ii) *Cortellis: Current development status (Indication (Crohn Disease) Status (Launched or registered or pre-registration or phase 3 clinical)).*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando medicamentos resultantes da busca supracitada, além de tecnologias registradas nos últimos 5 anos para a indicação clínica na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias. Foram desconsideradas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) vigente para tratamento da DC.

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificados 7 medicamentos para o tratamento de pessoas com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais (Quadro 9).

Quadro 9. Medicamentos para o tratamento de pessoas com DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise
Risanquizumabe (Skyrizi®)	Inibição da IL-23	Endovenosa Subcutânea	4	EMA e FDA: registro em 2022 Anvisa: sem registro
Guselcumabe			3	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Miriquizumabe				
Brasicumabe				
Etrasimode	Modulação de S ₁ P e redução da migração e modulação linfocitária	Oral	3	Anvisa, EMA e FDA: sem registro
Ozanimode (Zeposia®)				
Upadacitinibe (Rinvoq®)	Inibição da JAK1	Oral	3	EMA, FDA: registro em 2023 Anvisa: sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 22/08/2023.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – *European Medicines Agency*; FDA – *U.S. Food and Drug Administration*; IL- interleucina; S₁P - esfingosina-1-fosfato; JAK - janus quinase; MAdCAM-1 - molécula 1 de adesão da célula de adressina da mucosa

Risanquizumabe (Skyrizi®), anticorpo IgG1 humanizado anti-interleucina 23 (IL23) que se liga seletivamente à subunidade p19 da citocina IL-23 humana, impedindo a sua interação com o receptor de IL-23 e inibindo a liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias. (33) Está registrado na EMA e FDA, para o tratamento de adultos com DC moderada a grave e contra-indicação de segurança ou perda de efetividade a outros tratamentos. O esquema terapêutico consiste em 600 mg, endovenosa, nas semanas 0, 4 e 8; seguida de 180 ou 360 mg, subcutânea, na semana 12 e a cada 8 semanas a partir de então. (32-34) Estudos de fase 3

(NCT04524611 e NCT03105102) em andamento, têm previsão de término a partir de 2026. (35) Até a elaboração desta seção, o risanquizumabe não possuía registro na Anvisa para essa condição clínica.

Guselcumabe é um anticorpo humanizado anti-IL23 para potencial tratamento da DC ativa moderada a grave, por administrações venosas, subcutâneas ou ambas. Estudos de fase 3 estão em andamento (NCT04397263, NCT03466411, NCT05784129, NCT05347095), envolvendo maiores de 18 anos de idade, com previsão de conclusão a partir de 2024. (35) Até a última atualização desta seção, a tecnologia não possuía registro para essa indicação clínica nas três agências pesquisadas. (32-34)

Miriquizumabe também é um anticorpo humanizado de alta afinidade anti-IL23 em desenvolvimento para DC moderada a grave. Há estudos de fase 3 em andamento (NCT04232553, NCT05509777 e NCT03926130), nos quais os comparadores são placebo ou ustekinumabe, a população é de indivíduos a partir de 2 anos de idade, e a previsão de obtenção de resultados é para o ano de 2023. A posologia avaliada envolve administrações venosas de indução e subcutâneas de manutenção de 300, 200 ou 100 mg do medicamento em intervalos de 4 semanas. A tecnologia recebeu designação de droga órfã em 2017 pela FDA e não possuía registro na EMA, FDA e Anvisa até a última atualização desta seção.

Brasiczumabe é outro anti-IL23 em desenvolvimento para tratamento da DC moderada a grave. Há ensaios de fase 3 (NCT03961815, NCT03759288), envolvendo indivíduos maiores de 18 anos de idade, previstos para conclusão em 2023. O medicamento está sendo comparado com placebo e adalimumabe, em aplicações intravenosas nas semanas 0, 4 e 8, como fase de indução, e, a partir da semana 12, por via subcutânea, a cada 4 semanas, durante 52 semanas. (35,36) Até a última atualização desta seção, a tecnologia não possuía registro nas agências pesquisadas.

Etrasimode é um agonista do receptor esfingosina-1-fosfato (S_1P), especificamente os tipos 1 e 4 (S_1P_1 e S_1P_4), cujo mecanismo de ação é incerto, mas supõe-se que haja a redução de migração de linfócitos para o intestino e atenuação do processo inflamatório no local. (34) O uso de comprimidos de 2 mg e 3 mg, para administração oral, uma vez ao dia, está em avaliação por meio do ensaio de fase 3 (NCT04173273), com previsão de conclusão em 2031, envolvendo indivíduos maiores de 18 anos com DC refratária a corticosteroides, imunossupressores e imunobiológicos. (35,36) Até a última atualização desta seção, a tecnologia não possuía registro para nas agências pesquisadas.

Ozanimode (Zeposia®) é outro agonista S₁P (S₁P₁ e S₁P₅) que está em avaliação nos estudos de fase 3 (NCT03467958, NCT03464097, NCT03440385, NCT03440372), recrutando pacientes maiores de 18 anos de idade, com previsão de conclusão a partir de 2024. O medicamento está sendo avaliado em doses de indução e manutenção, de 0,46 ou 0,92 mg por dia, via oral, para o tratamento da DC ativa moderada a grave. (35,36) A tecnologia recebeu a designação de droga órfã para tratamento da DC em crianças pela FDA em 2017 (36), e, até a última atualização desta seção, não possuía registro na Anvisa, EMA e FDA para a população em análise. (33,34)

Upadacitinibe (Rinvoq®) inibe seletiva e reversivelmente a janus quinase (JAK), sobretudo a tipo 1, minimiza a transdução de sinais intracelulares, inibe a ativação de citocinas e fatores de crescimento e atenua o processo inflamatório presente na DC. (32-34) Esse medicamento obteve registro na EMA e FDA no ano de 2023 para maiores de 18 anos com DC moderada a grave, com contraindicação ou falha terapêutica a outros medicamentos. (32-34) Essas duas agências recomendaram precauções de uso e monitoramento de segurança para os medicamentos dessa classe em maiores de 65 anos, pessoas com risco de neoplasias, cardiovascular e trombozes, tabagistas e ex-tabagistas. (33,34) O esquema terapêutico consiste na indução com 45mg/dia do dia 1 ao dia 12; seguida de manutenção com 15mg/dia ou 30mg/dia, caso haja refratariedade. (33,34) Até a última atualização desta seção, o upadacitinibe não possuía registro para a DC na Anvisa (32).

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO

O National Health System (NHS) apresenta informações relativas ao infliximabe SC de 100mg e 120mg, incluindo a via de administração SC, além da aprovação de uso.

Em consulta ao sítio eletrônico do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) em 01 de outubro de 2023, identificou-se que o infliximabe SC apresenta autorização para comercialização desde julho de 2020. A evidência apresentada é apenas de um estudo clínico randomizado, aberto, de fase 1.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) apresenta dois registros de petição inicial para aprovação de infliximabe SC direcionado a doença de Cronh. A recomendação existente direciona o infliximabe SC para artrite reumatoide.

A consulta a Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) encontrou que o infliximabe (nome comercial Remicade) será financiado para pessoas com artrite associada à

doença inflamatória intestinal que não responderam a terapias convencionais, a partir de 1º de fevereiro de 2023.

The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) da Austrália avaliou o uso de 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.

A Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) não possuía o medicamento em questão em seu listado ou processo de análise até 1º de outubro de 2023.

A Agência de Medicamentos Europeia (EMA), aprovou em 2019 o uso do infliximabe SC no tratamento de pacientes com DC. E a Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos de Saúde (AEMPS) apresenta o registro de duas concentrações do infliximabe, de 100mg (2014) e 120mg (2020).

O Food and Drug Administration (FDA) aprovou em 2016 o INFLIXIMABE, infliximabe proposto como biossimilar do Remicade, já licenciado, direcionando para tratamento da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase em placas, doença de Crohn, doença de Crohn pediátrica, colite ulcerativa e colite ulcerativa pediátrica.

O demandante citou em seu dossiê que o infliximabe SC foi avaliado em 2021 pela agência de ATS da França, Haute Autorité de Santé, com emissão de 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) Também citou que a agência de ATS da Austrália, The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, avaliou o uso de 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)

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante destacar que infliximabe é um biossimilar de infliximabe, que foi inicialmente lançado em sua versão IV, sendo posteriormente desenvolvida a sua forma farmacêutica SC. (80) Atualmente, no Brasil, a forma IV de INFLIXIMABE (infliximabe) está disponível no SUS e incluída no PCDT de DC.

Os resultados da evidência selecionada (29) demonstraram que os pacientes com DC em uso de infliximabe SC apresentaram resultados similares ao grupo infliximabe IV em termos de remissão clínica e resposta clínica. Tal resultado também foi observado para os desfechos de remissão e resposta clínica endoscópica e para qualidade de vida. Destaca-se que essa similaridade em termos de eficácia entre infliximabe SC e infliximabe 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 infliximabe IV passaram a usar infliximabe SC até a semana 54, uma vez que os pacientes que fizeram “switch” apresentaram resultados semelhantes ao grupo infliximabe SC original.

Em relação à segurança, as frequências de EAs emergentes do tratamento foram similares para os grupos infliximabe SC e infliximabe IV, sem diferença estatística. 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.

Dentre as limitações da evidência selecionada é possível apontar tamanho amostral pequeno, além de ter como desfecho primário a avaliação do perfil farmacocinético. O estudo também utilizou uma dose superior (240mg) em pacientes com peso igual ou superior a 80Kg, divergindo da dose licenciada para a via SC, o que torna os resultados não generalizáveis. Outra limitação é que o estudo foi aberto, sujeito a potenciais vieses, e com algumas pontuações utilizadas de forma subjetiva, sujeitas a influências do tratamento recebido. Por fim, há a limitação relativa ao comparador, já que o estudo compara apenas com infliximabe IV.

A qualidade da evidência avaliada pelo GRADE foi baixa, sendo que os principais motivos para redução da qualidade foram alto risco de viés (estudo aberto), imprecisão (tamanho amostral pequeno) e evidência indireta (para os desfechos de segurança os dados foram apresentados para a população completa do estudo, que incluiu pacientes com DC e RCU).

De acordo com análise do RoB 2.0, os desfechos de qualidade de vida, resposta clínica, remissão clínica e segurança apresentaram risco de viés alto por se tratar de um estudo de desenho aberto, já para os desfechos endoscópicos (resposta clínica endoscópica e remissão clínica endoscópica) foi adotado o uso de avaliação por comitê independente cedo a alocação. Assim, para esses desfechos, o risco de viés foi baixo.

O demandante apresentou dados de estudos não selecionados (37-41) que também demonstraram a comparação entre infliximabe SC e infliximabe IV em pacientes com DC indicando manutenção da similaridade da eficácia entre as formas farmacêuticas. Adicionalmente, dados de mundo real indicaram que pacientes com DII que realizaram a troca

de infliximabe IV para infliximabe 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.

Após a análise crítica do modelo econômico, foi constatado que, embora apresentasse algumas limitações em sua construção (o peso utilizado para cálculo não adequado para estimativas similares, adoção de um 'arredondamento para cima' implicando em desperdício, a não inclusão de outros aspectos na análise de sensibilidade), a análise de custo-minimização proposta pelo demandante não incorria em imprecisões substanciais.

Em relação a AIO há duas importantes limitações: o demandante considerou que 100% dos casos adotariam a apresentação SC desde o primeiro ano avaliado, divergindo das diretrizes preconizadas. (31) Além de considerar uma aproximação inexata quanto a população, desconsiderando a possibilidade de interrupção do tratamento ou casos de necessidade de troca de medicamento, através do que se pode concluir a necessidade de aprimoramento da AIO.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

Foi aberta Chamada Pública nº 27/2023 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, durante o período de 14/08/2023 a 24/08/2023, e 38 pessoas se inscreveram. A seleção dos representantes titular e suplente ocorreu por meio de sorteio em plataforma *on-line*, cujo *link* foi disponibilizado para os inscritos assistirem em tempo real. O sorteio também foi gravado e enviado posteriormente a todos os inscritos.

Durante a sua participação, o representante suplente informou que tem 22 anos, mora no Piauí, a 500 Km da capital, e foi diagnosticado com doença de Crohn há três anos. Pontuou que realiza o tratamento há dois anos e que no seu estado enfrenta dificuldades de acesso, tendo em vista que a assistência à saúde é centralizada na capital e para fazer uso do infliximabe precisa perder dias de trabalho. Em geral, a utilização do medicamento segue o seguinte processo: ele retira o medicamento em uma cidade que fica a 50 Km da sua residência em um dia, armazena em casa e, no dia seguinte, vai até a capital para realizar a infusão, perdendo, pelo menos, um dia de trabalho. Além disso, o acompanhamento médico também é realizado na capital.

O participante destacou que faz parte de uma associação de pacientes com doença de Crohn e retocolite ulcerativa e, assim como ele, há outros pacientes que precisam viajar para realizar o tratamento, sendo que alguns percorrem uma distância maior que a sua. Sobre a

tecnologia em avaliação, pontuou que esta nova versão - via subcutânea - traria benefícios para sua rotina, pois não precisaria viajar, podendo fazer o seu uso, com orientação médica, na sua residência, sem perder dias de trabalho. Lembrou que no seu grupo da associação, tem alguns pacientes que tem dificuldade de conseguir emprego devido as faltas para realizar o tratamento.

O representante foi questionado sobre a periodicidade que vai ao centro de tratamento para fazer a infusão. Respondendo, pontuou que possui doença de Crohn moderada, faz uso de três ampolas de infliximabe a cada oito semanas e, a cada 6 meses, atualiza a receita médica para retirada do medicamento. Relatou que, nesse período de uso, observou melhoras significativas no seu quadro clínico - chegou a pesar 49 Kg e atualmente está com 65 Kg, aproximadamente. Atualmente, trabalha, faz academia e a única dificuldade que observou neste intervalo foi quando houve uma falta do infliximabe durante dois meses e os sintomas da doença voltaram. Ainda sobre a periodicidade, destacou que este é o seu caso, mas que conhece pessoas que tem um grau mais avançado e que precisam realizar infusões em períodos mais curtos, além de utilizar uma quantidade maior.

Um membro do Comitê perguntou sobre qual o local que o participante realiza as infusões. Ele informou que realiza em uma clínica privada, por meio do programa Cell [Programa Celltrion Com Você]. Pontuou que realiza seu tratamento no hospital universitário no SUS e já fez algumas infusões neste local, porém os dias de agendamento da medicação nem sempre eram compatíveis com a sua rotina de trabalho. Pelo programa, ele consegue agendar a infusão de acordo com sua disponibilidade. Também foi questionado se o seu médico havia conversado com ele se a mudança do uso do infliximabe para via cutânea manteria a mesma rotina de tratamento e quantidade de aplicação. Respondendo, destacou que não teve essa conversa, mas que seu médico havia informado que se ocorresse essa incorporação ajudaria muito aqueles pacientes que moram fora da capital. Outra pergunta dirigida ao representante foi se essa alteração da via de uso deste medicamento impactaria na sua vida e se ele já se imaginou furando a sua própria barriga. Respondeu que tem certeza de que teria impactos positivos, considerando que a pior parte do tratamento é ter que viajar. Sobre a autoaplicação, disse que a furada será similar à que tem no braço.

O representante também foi questionado se conhecia algum usuário de infliximabe via subcutâneo. Na ocasião disse que por ser uma tecnologia nova, acreditava que seria difícil encontrar um paciente. Por fim, outro membro do Comitê questionou se ele já havia feito uso de outros biológicos, no passo que ele informou que desde o início do seu tratamento só utilizou o infliximabe.

12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 124ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 08 de novembro de 2023, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação do infliximabe SC para tratamento DC moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais. Para essa recomendação, o comitê reconheceu que é importante considerar as vantagens de um medicamento administrado via subcutânea em comparação com a via intravenosa, especialmente levando em conta as questões de acesso. No entanto, foi observado que, dado que a tecnologia por administração intravenosa está disponível no SUS e que existem outras opções de medicamentos subcutâneos para a mesma indicação, os pacientes não ficariam desassistidos. Além disso, destacou-se que há uma parceria de desenvolvimento produtivo (PDP) em fase III para infliximabe.

Do ponto de vista econômico, o comitê não identificou vantagens significativas no modelo apresentado que compara as duas vias de administração do infliximabe. Diante disso, sugeriu que outros medicamentos biológicos subcutâneos incorporados para a mesma indicação no SUS fossem incluídos no grupo de comparação nas análises. Houve questionamentos clínicos sobre a ordem de escolha das opções terapêuticas com medicamentos biológicos para a doença de Crohn, especialmente considerando o alto custo do tratamento com infliximabe em comparação com outras opções disponíveis no SUS. O comitê considerou que o retorno da consulta pública e a participação de um especialista clínico podem fornecer esclarecimentos sobre esses pontos durante a reunião de recomendação final.

13. REFERÊNCIAS

1. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. 2017;92(7):1088–103.
2. Hovde Ø, Moum BA. Epidemiology and clinical course of Crohn's disease: Results from observational studies. World J Gastroenterol. 2012;18(15):1723–31.
3. 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.
4. 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.
5. Torres J, Mehandru S, Colombel J, Peyrin-biroulet L. Crohn's disease. 2016;389(10080):1741–55.
6. Veauthier B, Hornecker J. Crohn ' s Disease : Diagnosis and Management. 2018;98(11):661–9.
7. Nielsen OH, Rogler G, Hahnloser D, Thomsen OØ. Diagnosis and management of fistulizing Crohn ' s disease. 2009;6(2):92–106.
8. Laass M, Roggenbuck D, Conrad K. Diagnosis and classification of Crohn's disease. 2014;13(4–5):467–71.
9. Aniwaniwan 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.
10. 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.
11. Brito CAA, Celani LMS, Araújo MVT, Lucena MT, Vasconcelos GBS, Lima GAS, Nóbrega FJF, Diniz GTN, Lucena-Silva N, Toneto GT, Falcão JVC, Barbosa PM, Oliveira PRF, Dantas LSX, Fernandes LKC, Araújo SA, Martinelli VF. A Multicentre Study of the Clinical and Epidemiological Profile of Inflammatory Bowel Disease in Northeast Brazil. Clinical and experimental gastroenterology, 2023; 16: 87-99.
12. Cassol OS, Zabot GP, Saad-Hossne R, Padoin A. Epidemiology of inflammatory bowel diseases in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. World journal of gastroenterology. 2022; 28(30): 4174-4181.
13. Renuzza SSS, Vieira ER, Cornel CA, Lima MN, Ramos Junior O. Incidence, prevalence, and epidemiological characteristics of inflammatory bowel diseases in the state of paraná in southern Brazil. Arq Gastroenterol. 2022Jul;59(3):327–33.
14. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Hino AAF, Valverde DA, Panaccione R, Coward SB, Ng SC, Kaplan GG, Kotze PG. Temporal trends in the epidemiology of inflammatory

bowel diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *Lancet regional health. Americas*. 2022; 13: 100298.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. Ministério da Saúde. (Brasil). Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Crohn. 2017.

27. INFLIXIMABE (infliximabe) [Bula]. Caieiras: CELLTRION HEALTHCARE DISTRIBUICAO DE PRODUTOS FARMACEUTICOS DOS BRASIL LTDA; 2022. p. 112.

28. Cottone M, Mocciaro F, Modesto I. Infliximab and ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2006;6(4):401–8.
29. 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.
30. Saúde. M de. Diretriz de Avaliação Econômica - 2a edição. Diretrizes Metodológicas.
31. Saúde. M de. Diretrizes Metodológicas- Análise de Impacto Orçamentário. 2012. https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf.
32. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
33. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. 22 de agosto de 2023. Disponível em: www.fda.gov.
34. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
35. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
36. Página Inicial do Cortellis. Acessado em 22 de agosto de 2023. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136