



Brasília, DF | Maio de 2024

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 pública

2024 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 do Complexo Econômico-Industrial 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

Elaboração do relatório

NÚCLEO DE INVESTIGAÇÃO CLÍNICA EM MEDICAMENTOS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE (NUCLIMED/HCPA)

Aldenora Ximenes

Monica Vinhas de Souza

Hérica Núbia Cardoso Cirilo

Alícia Dorneles Dornelles

Renato Rocha Martins

Cecília de Oliveira Carvalho Faria

Arthur Minas Alberti

Julia Cordeiro Milke

Fernando Silvestre Azambuja

Sofia Guerra

Victoria Maffacioli Moreira da Silva

Ida Vanessa Doederlein Schwartz

Monitoramento do horizonte tecnológico

Aramís Tupinã Alcântara - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Monitoramento de Tecnologias Incorporadas

Amanda Oliveira Lyrio - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Análise qualitativa das contribuições de experiência ou opinião da Consulta Pública

EQUIPE NISAM-QUALITEC (UFBA)

Jorge Iriart, Maurice de Torrenté, Martín Mezza, Marcos Pereira (analistas)

Mônica Nunes de Torrenté (revisora)

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

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

Revisão

Bruna Bento dos Santos - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Stéfani Sousa Borges - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Nathália Siqueira Sardinha da Costa - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Relatório 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 do Complexo Econômico-Industrial 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 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 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) 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;

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

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 população.

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 DGITS 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.....	18
Tabela 2. Preço da tecnologia.	21
Tabela 3. Características principais das contribuições técnico-científicas da CP nº 58/2023, (n total= 292).....	48
Tabela 4. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 58/2023 que enviaram contribuições pelo formulário de experiência ou opinião. Janeiro, 2024, Brasil.	52
Tabela 5. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta Pública nº 58/2023 contidas no formulário de experiência ou opinião. Janeiro, 2024, Brasil.....	53
Tabela 6. Risco relativo (RR) de indução da remissão em pacientes com DC utilizando reanálise Bayesiana de comparações indiretas entre agentes biológicos.....	63
Tabela 7. Risco relativo (RR) de indução de resposta em pacientes com DC utilizando reanálise Bayesiana de comparações indiretas entre agentes biológicos.....	64
Tabela 8. Nova Avaliação de Custo-minimização feita pelo NATS, em 1 ano (para ano de início do tratamento), em comparação com outros SC incorporados no SUS.	67

Lista de quadros

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	20
Quadro 2. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) elaborada pelo grupo demandante.....	22
Quadro 3. Estratégia de busca nas plataformas consultadas.	25
Quadro 4. Caracterização do estudo incluído.	28
Quadro 5. Avaliação da qualidade da evidência	33
Quadro 6. Características do estudo de custo-minimização elaborado pelo demandante.....	35
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.	38
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
Quadro 10. 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.	61
Quadro 11. Avaliação de Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante e feita pelo NATS.	62
Quadro 12. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])	70
Quadro 14. População estimada com doença de Crohn (DC) em tratamento de fístula perianal (2024-2028).....	80
Quadro 15. Estratégia de busca nas plataformas consultadas utilizada na seção de informações adicionais sobre a população específica	85
Quadro 16. Caracterização dos estudos excluídos para seção de informações adicionais sobre a população específica ..	86

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança.	24
Figura 2. Fluxograma do processo de elegibilidade.	27
Figura 3. Avaliação do risco de viés segundo Rob 2.0.	29
Figura 4. Projeção da população elegível para uso de infliximabe SC (demandante).....	39
Figura 5. Medicamentos, produtos e procedimentos citados: nuvem dos termos mais citados, além da tecnologia em avaliação, após correções ortográficas e customização.....	58
Figura 6. Fluxograma do processo de elegibilidade	72

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

Relatório preliminar

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

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	10
2. CONFLITOS DE INTERESSE.....	10
3. RESUMO EXECUTIVO	11
4. INTRODUÇÃO	15
4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	15
4.2 Tratamento recomendado.....	18
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	20
5.1 Preço proposto para incorporação	21
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	22
6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	22
6.2 Busca e seleção de estudos realizada pelo NATS	24
6.3 Caracterização do estudo selecionado pelo NATS.....	27
6.4 Risco de viés dos estudos selecionados realizado pelo NATS	29
6.5 Efeitos desejáveis da tecnologia	29
6.6 Efeitos indesejáveis da tecnologia	30
6.7 Certeza geral das evidências (GRADE) realizada pelo NATS	32
6.8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	35
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	35
7.1 Análise da avaliação econômica	35
7.2 Avaliação do impacto orçamentário (AIO)	38
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	40
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS NO MUNDO	42
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	45
12. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	46
13. CONSULTA PÚBLICA.....	47
13.1 Contribuições técnico-científicas.....	47
13.1.1 Análise das contribuições técnico-científicas	48
13.1.2 Considerações finais das contribuições técnico-científicas	51
13.2 Contribuições de experiência ou opinião	51
13.2.1 Considerações finais das contribuições de experiência ou opinião	60
13.3 Considerações do Nats acerca dos estudos econômicos	60
13.4 Esclarecimentos ao Comitê de Medicamentos	63
14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	68

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

15. INFORMAÇÕES ADICIONAIS DO USO DE INFLIXIMABE SC NO TRATAMENTO DE UMA SUBPOPULAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN	69
15.1 Justificativa	69
15.2 Evidências Clínicas	70
15.3 Evidências adicionais	72
15.3.1 Risco de viés da evidência adicional	75
15.4 Recomendações de outras agências de ATS no mundo para as informações adicionais	76
15.5 Monitoramento do Horizonte Tecnológico para as informações adicionais	77
15.6 População estimada para as informações adicionais	79
15.7 Considerações finais das informações adicionais.....	80
15.8 Discussão da Conitec na apreciação preliminar das informações adicionais	80
15.9 Recomendação preliminar da Conitec para informações adicionais	81
16. REFERÊNCIAS	81
Anexos	85

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 elaborado pelo NATS Nuclimed/HCPA, em colaboração da Secretaria-Executiva da Conitec.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

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

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. 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: Infiximabe 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.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 58/2023 foi realizada entre os dias 26/12/2023 e 15/01/2024. Foram recebidas 715 contribuições, sendo 292 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 423 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Em relação às contribuições técnico-científicas, todas (100%) foram favoráveis à incorporação do infliximabe SC. Não houve qualquer acréscimo em termos de evidências apresentadas. Entre as contribuições de experiência ou opinião, 416 (98%) se manifestaram favoravelmente à incorporação do infliximabe para tratamento por via subcutânea no SUS. Nesse sentido, foram enfatizados o aumento da qualidade de vida dos pacientes, que teriam mais autonomia e não necessitariam se deslocar para os centros de infusão; a maior adesão ao tratamento por conta da facilidade de aplicação e ausência de necessidade de faltar ao trabalho para aplicação; a eficácia e segurança do medicamento e a importância de se ter mais opções terapêuticas no SUS.

Recomendação final: Na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 10 de abril de 2024, os membros presentes no Comitê de Medicamentos deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação de infliximabe para o tratamento por via subcutânea de pacientes com Doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Após os esclarecimentos feitos, em resposta às questões do Comitê de Medicamentos na apreciação inicial, a apresentação das contribuições de consulta pública e

participação de especialistas na reunião, os membros do Comitê entenderam que não há pacientes com doença de Crohn desassistidos de tratamento no SUS, porém haveria situações em que o infliximabe SC estaria bem indicado, o que poderia levar a mudança da recomendação preliminar desfavorável à incorporação da apresentação. Os membros compreenderam que o infliximabe IV não será substituído integralmente pelo SC, tendo em vista que é o medicamento de escolha na fase de indução do tratamento. Também deverá estar disponível em caso de recaída da doença durante uso do infliximabe SC. O especialista esclareceu que, na prática clínica, a inclusão de infliximabe SC resultaria em maiores benefícios clínicos na fase de manutenção da remissão clínica, devido a maior concentração sérica do medicamento e menor risco de imunogenicidade, o que é comum no uso da apresentação endovenosa do medicamento, a qual em geral é usada em conjunto com imunossupressor, especialmente no tratamento da doença perianal, que é mais grave, em que há formação de fistulas perianais e risco aumentado de cirurgia. Os membros consideraram que para alguns pacientes há a dificuldade de acesso aos centros de infusão no SUS e o infliximabe SC seria uma opção para fase de manutenção dos pacientes que responderam adequadamente ao infliximabe IV. Assim, uma provável migração do IV para o SC poderia ocorrer e aumentaria o impacto orçamentário por ora estimado. Diante desse risco e da disponibilidade de outros medicamentos biológicos de uso SC para tratamento da doença de Crohn no SUS, os membros recomendaram que o PCDT defina os critérios para que o infliximabe SC seja utilizado na fase de manutenção. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 891/2024.

Informações adicionais do uso de infliximabe SC no tratamento de uma subpopulação de pacientes com doença de Crohn: Na 139ª Reunião Ordinária da Conitec foi discutida a avaliação do infliximabe SC para uma subpopulação de pacientes com DC perianal. A tecnologia havia sido recomendada de forma favorável na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, entretanto, os membros indicaram que o PCDT deveria definir os critérios para o uso do infliximabe SC na fase de manutenção. Contudo, o Secretário da SECTICS solicitou que o tema fosse reapreciado, a fim de estabelecer com maior precisão essa população específica. Salienta-se que durante o retorno da consulta pública, especialistas ressaltaram a gravidade da Doença de Crohn perianal e a limitada eficácia das opções terapêuticas atualmente disponíveis no SUS para essa condição, reforçando a necessidade de uma abordagem específica para essa subpopulação. Essas contribuições resultaram na recomendação de realização de nova busca de evidências, com foco específico no impacto do infliximabe SC em pacientes com DC perianal. As informações adicionais referem-se a uma nova análise de evidências com o objetivo de investigar se o infliximabe subcutâneo (SC) é eficaz e seguro para pacientes adultos com doença de Crohn (DC) perianal em fase de manutenção e com alto risco de cirurgia. Após novas buscas, três publicações forneceram dados sobre o uso do infliximabe SC em DC perianal, nenhuma das quais atendeu integralmente aos critérios de elegibilidade especificados na nova pergunta PICO. Essas evidências foram incluídas como complementares e são provenientes de estudos observacionais e resumos científicos, os quais sugerem que o infliximabe SC pode ser uma opção eficaz e segura para o tratamento da DC perianal, com indícios de persistência no uso e baixa taxa de conversão para o infliximabe intravenoso (IV). Não foi possível realizar a graduação da certeza das evidências, e a análise do risco de viés de um dos estudos adicionais indicou preocupações, reforçando a necessidade de mais pesquisas focadas nessa subpopulação. Foram identificadas recomendações favoráveis à utilização do infliximabe SC por parte das agências NICE, HAS (Haute Autorité de Santé) e PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme). Com base na demanda aferida, estima-se um total de 2.170 pacientes no primeiro ano e 2.726 no quinto ano. Pela demanda epidemiológica, estima-se 2.537 indivíduos com DC perianal no primeiro ano e 3.186 no quinto ano. A nova síntese sugere que o infliximabe SC pode representar uma alternativa terapêutica eficaz em pacientes adultos com DC perianal em fase de manutenção e com alto risco de cirurgia. No entanto, as evidências atuais são limitadas e incertas, o que compromete a confiabilidade das conclusões e evidencia a necessidade de estudos mais robustos para embasar recomendações clínicas consistentes.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico para as informações adicionais: Foram detectadas duas tecnologias para compor o esquema terapêutico de pacientes adultos diagnosticados com doença de Crohn perianal em tratamento de manutenção e risco aumentado de cirurgia. São elas: ustekinumabe (antagonista do receptor de IL-23) e guselkumab (inibidor de Interleucina 23A). O único com registro na Anvisa para a condição deste relatório é o ustekinumabe, que em 2024 teve seu biossimilar SC registrado na Anvisa. O ustekinumabe é o único que já possui registro na Anvisa, FDA e EMA, e é recomendado pelas agências NICE e CDA para doença de Crohn.

Discussão da Conitec na apreciação preliminar das informações adicionais: Na 139ª Reunião Ordinária, ocorrida em 04 de abril de 2025, o Comitê de Medicamentos avaliou o infliximabe SC para pacientes com DC perianal, especialmente aqueles com fístula perianal. As evidências apresentadas, bem como a experiência clínica dos especialistas demonstraram

benefícios na manutenção do tratamento – como níveis séricos estáveis e menor risco de imunogenicidade – além de possibilitar a aplicação domiciliar, o que ajudaria a reduzir a sobrecarga dos centros de infusão do SUS. Assim, a recomendação foi de restringir o uso do medicamento a essa subpopulação específica, com a recomendação de incluir critérios claros para indicação e restrição no PCDT.

Recomendação preliminar da Conitec para informações adicionais: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 139ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de abril de 2025, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com nova recomendação preliminar favorável à incorporação do infliximabe SC para tratamento de pacientes adultos com DC perianal em manutenção e com alto risco de cirurgia. Para essa recomendação, o Comitê manteve a recomendação favorável considerando à gravidade da manifestação, os benefícios clínicos demonstrados e à possibilidade de aplicação domiciliar, o que pode reduzir a sobrecarga dos centros de infusão do SUS. Ressaltaram que a restrição a essa subpopulação visa garantir o uso controlado e sustentável da tecnologia, sendo necessária a inclusão de critérios no PCDT.

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 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:</u> 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
Adalimumabe	Seringa preenchida de 40 mg	Injeção SC no abdome inferior ou coxa <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:</u> 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>Tratamento de indução e manutenção de remissão de DC complicada por fístula perianal complexa para crianças com peso menor que 40 Kg:</u> 80 mg na semana 0, 40 mg na semana 2 e, após, 10 a 20 mg a cada 2 semanas
Certolizumabe pegol	Seringa preenchida de 200 mg	Injeção SC no abdome inferior ou coxas; administrar cada seringa de 200 mg em locais distintos <u>Tratamento de indução e manutenção de remissão:</u> 400 mg nas semanas 0, 2, 4, e a cada 4 semanas
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: - BR112018076377-2 (Apresentação; data de depósito em 26 de junho de 2017); - BR112020003951-9 A2 (Administração; data de depósito em 29 de agosto de 2018); e - BR112021016913-0 A2 (Administração; data de depósito em 28 de fevereiro de 2020).

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.

²As 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 incluíam 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.

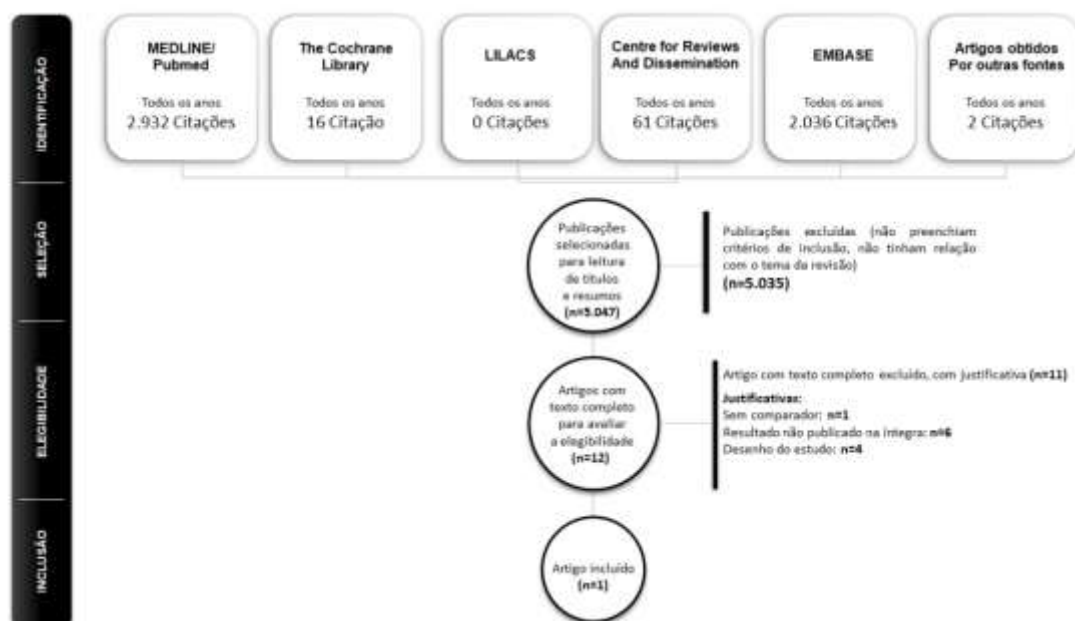
Foi apresentado fluxograma com os resultados do processo de busca e elegibilidade (pág. 43 do dossiê) informando que após a realização da estratégia de busca nas bases de dados, 5.047 citações foram localizadas. Após aplicação dos critérios de elegibilidade, 12 citações foram selecionadas para leitura 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	<p>#1 MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees</p> <p>#2 Enteritis</p> <p>#3 Granulomatous</p> <p>#4 Granulomatous Enteritis</p> <p>#5 Enteritis, Regional</p> <p>#6 Ileitis, Regional</p> <p>#7 Ileitis, Terminal</p> <p>#8 Regional Ileitis</p> <p>#9 Terminal Ileitis</p> <p>#10 Regional Ileitides</p> <p>#11 Regional Enteritis</p> <p>#12 Inflammatory Bowel Disease</p> <p>#13 Crohn's Disease</p> <p>#14 Crohns Disease</p> <p>#15 Crohn's Enteritis</p> <p>#16 Colitis, Granulomatous</p> <p>#17 Granulomatous Colitis</p> <p>#18 Ileocolitis</p> <p>#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</p> <p>#20 MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees</p> <p>#21 Remicade</p> <p>#22 Infliximab-dyyb</p> <p>#23 Infliximab dyyb</p> <p>#24 Inflectra</p> <p>#25 Renflexis</p> <p>#26 Monoclonal Antibody cA2</p> <p>#27 cA2, Monoclonal Antibody</p> <p>#28 Antibody cA2, Monoclonal</p> <p>#29 MAb cA2</p> <p>#30 Infliximab abda</p> <p>#31 Infliximab-abda</p> <p>#32 #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31</p> <p>#33 #19 AND #32 363</p>	363
MEDLINE (via Pubmed)	<p>((((((((((((((("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, 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]))</p>	3.737
LILACS (via BVS)	<p>((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</p>	51

	Monoclonal cA2) OR (Inflixtra) OR (Infliximab-abda) OR (Infliximab-dyyb) OR (Infliximabe) OR (MAb cA2) OR (Remicade) OR (Renflexis) OR (REMSIMA))	
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.

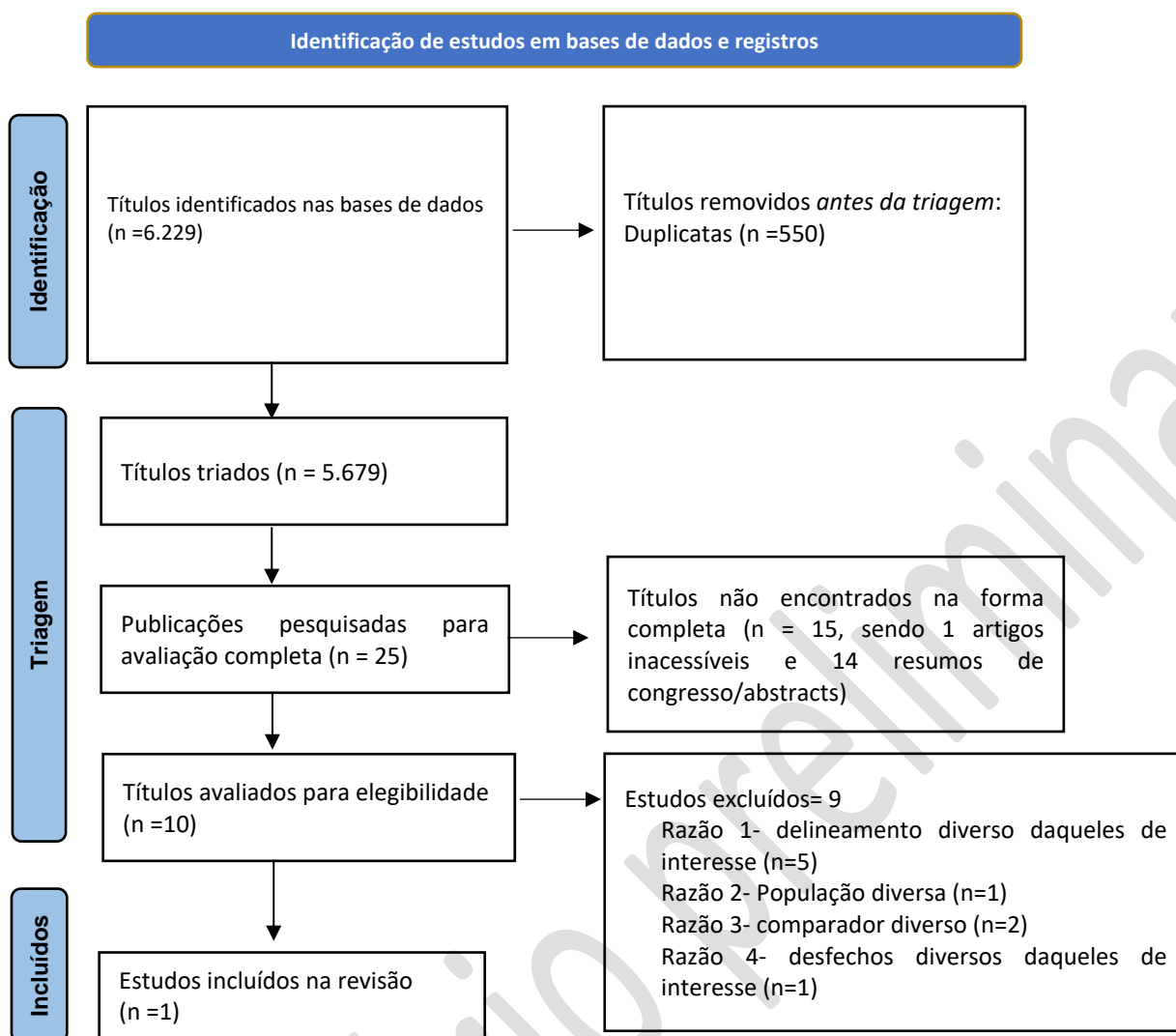


Figura 2. Fluxograma do processo de elegibilidade.

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.



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 (infliximabe 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 (infliximabe 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
Segurança						

Avaliação da Certeza da Evidência						
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	1 ano 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.	Adequado. Ambas as apresentações têm posologia diversa durante a fase de indução e manutenção. A forma IV segundo PCDT de DC: indução e manutenção de remissão: 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

Parâmetro	Especificação	Comentário
		tratamento, se houver resposta parcial ou perda de resposta). 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.
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	Pode se considerar estes parâmetros adequados, considerando-se que a aplicação englobaria insumos e trabalho dos profissionais envolvidos. 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. 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 baixo (devido à variabilidade inter-instituição). 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.
Unidade Monetária	Real	Adequado

Parâmetro	Especificação	Comentário
Método de Modelagem	Custo-minimização	Adequado
Pressupostos do modelo	<p>Tratamento de indução e manutenção de remissão: 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 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 (infliximabe), sendo a aplicação a cada duas semanas.</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 ¼ 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>
Análise de sensibilidade	Determinística	<p>Parcialmente adequada.</p> <p>Variou-se apenas o preço do infliximabe IV e o peso dos pacientes entre 60-80kg. 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 infliximabe 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 N° 115/2022 em 25/11/2022, sendo R\$ 635,00 por frasco de 100 mg de infliximabe. Já, segundo pesquisa realizada por nós 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 também considerado pelo demandante, tendo sido adotada por este a mesma metodologia utilizada no Relatório N° 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.

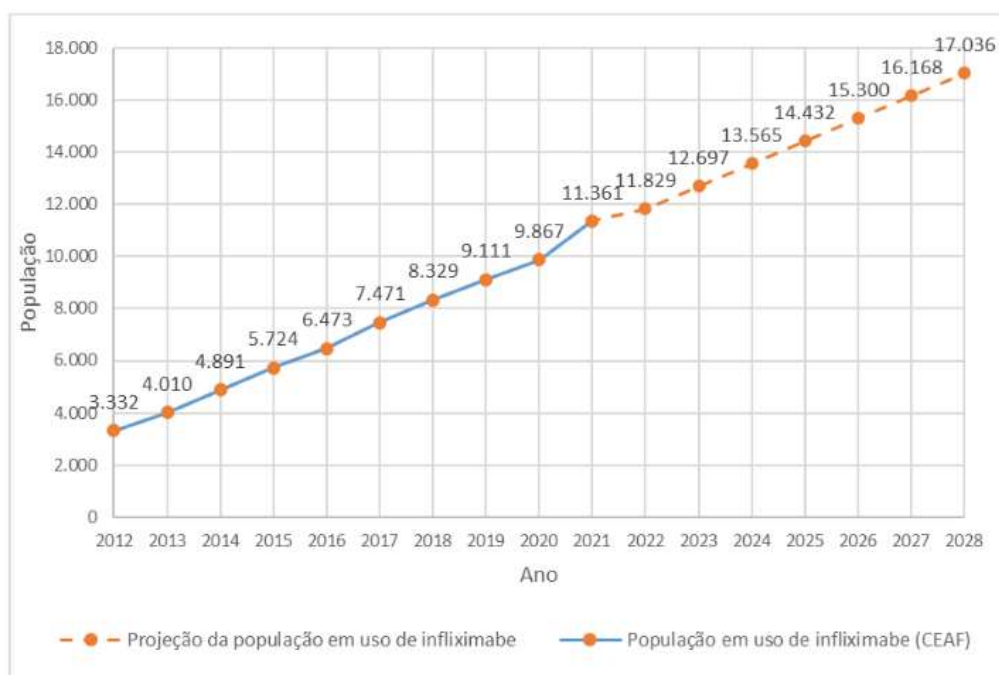


Figura 4. Projeção da população elegível para uso de infliximabe SC (demandante).

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 endotélio 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 contraindicação 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.

Brasicuzumabe 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 S_1P (S_1P_1 e S_1P_5) 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. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 58/2023 foi realizada entre os dias 26/12/2023 e 15/01/2024. Foram recebidas 715 contribuições, e sendo 292 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 423 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema.

Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da Conitec, em formulário próprio. O formulário de contribuições técnico-científicas apresenta por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: evidências clínicas; avaliação econômica; impacto orçamentário; recomendação preliminar da Conitec; e aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante, e a segunda sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas sobre: a recomendação preliminar da Conitec; a experiência prévia do participante com o medicamento em análise; e a experiência prévia do participante com outros medicamentos para tratar a doença em questão. As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários.

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec.

13.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 292 contribuições técnico-científicas, destas 21 referiram ter enviados anexos, mas apenas 2 anexos com arquivos foram encontrados. Todas as contribuições foram analisadas individualmente.

13.1.1 Análise das contribuições técnico-científicas

As principais características dos que contribuíram e das contribuições feitas estão resumidas na tabela 3.

Tabela 3. Características principais das contribuições técnico-científicas da CP nº 58/2023, (n total= 292).

Variáveis	Achados
Faixa etária	40 a 59 anos (123; 42%); 25 a 39 anos (122; 42%); 18 a 24 anos (29; 10%); 60 ou mais (17; 6%); menor 18 anos (1; 0%)
Sexo biológico	Mulher cisgênero (183; 62,7%); Homem cisgênero (104; 35,6%); Outros (5; 1,7%)
Autodeclaração de cor ou etnia	Branco (200; 68%); Pardo (69; 24%); Preto (18; 6%); Amarelo (5; 2%)
Região do país	Sul (142; 49%); Norte (63; 22%); Nordeste (55; 19%); Sudeste (28; 10%)
Tipo de contribuição	Paciente (148; 50,7%); Familiar, amigo ou cuidador de paciente (82; 28,1%); Profissional de saúde (45; 15,4%); Interessado no tema (12; 4,1%); Organização da Sociedade Civil (3; 1%); Empresa (1; 0,3%); Empresa fabricante da tecnologia avaliada (1; 0,3%)

Todas as contribuições (n=292; 100%) foram **FAVORÁVEIS** à incorporação do infliximabe via subcutânea no tratamento de pacientes com doença de Crohn, sendo exemplos de justificativas para tal opinião as seguintes:

“Sou usuário do Infliximabe e sei das dificuldades da infusão venosa realizada hoje em dia. São horas considerando todo o trajeto. E existem pessoas que vêm de outras cidade para realizar a infusão.”

“Ganhos de produtividade no hospital com a troca do infleximado infusão pelo subcutâneo. Praticidade, humanização para o paciente, qualidade de vida, ganhos para o hospital pois poderá atender mais pacientes no período. Ganhos para a sociedade pois após aplicar a injeção subcutânea o paciente pode retornar a suas atividades normais, se tornando mais produtivo.”

“O paciente de Crohn, tem limitações muito sérias e seu deslocamento para fazer uma infusão e muito dificultoso por necessitar evacuar diversas vezes e tendo o medicamento subcutâneo vai facilitar muito em muitos aspectos: Adesão ao tratamento, deslocamento dos pacientes diminuindo o custo para o herário e aumentando substancialmente a qualidade de vida do paciente.”

“Devido vivermos em um país onde existe uma enorme diferença de classes sociais, e por ser um tratamento difícil, seria de fundamental importância ter esse tratamento no SUS.”

“Medicamento essencial para o tratamento de saúde! Minha filha faz uso da medicação. Resultado excelente. “

“Deve sim ser incorporado ao SUS, não são medicamentos baratos e de fácil acesso, os pacientes não tem condições de comprar um remédio de valor alto. Muitos vão precisar pra ter uma qualidade de melhor e tendo pelo SUS vai ajudar essas pessoas.”

“O fato de o paciente não precisar se deslocar de sua casa pra fazer o tratamento é muito significativo. Pois o paciente economiza seu tempo, seu dinheiro e principalmente sua saúde física e mental que geralmente está abalada”

Sobre o item “Evidências clínicas”, 68/292 (23%) participantes contribuíram nessa categoria, destacando a eficácia e a segurança do medicamento, sendo exemplos significativos:

“O infliximabe subcutâneo tem a mesma farmacodinâmica que o endovenoso, porém sua farmacocinética apresenta concentrações máximas mais baixas e diferenças menores entre as concentrações máximas e mínimas. Notavelmente, as concentrações mínimas permanecem em uma faixa mais elevada com a dosagem subcutânea em comparação com a endovenosa., A dosagem fixa de 120 mg a cada 14 dias mostrou-se apropriada para a maioria dos pacientes, exceto naqueles com peso > 120 kg., Estudos pivotais, junto com análises post-hoc, corroboram que o subcutâneo mantém concentrações séricas mais estáveis e superiores à concentração terapêutica. , Dados publicados até o momento indicam menor imunogenicidade. , Pode ser utilizado em monoterapia., É considerado um biológico aprimorado: uma versão modificada de um biológico específico aprovado que incrementa o tratamento com um mecanismo de ação e um perfil de segurança similares, e/ou potencializa os resultados clínicos/farmacológicos (p.ex., eficácia, farmacocinética e/ou farmacodinâmica melhoradas), ou ainda, promove maior conveniência para os pacientes., O Infliximabe foi o 1º anticorpo monoclonal aprovado para a Doença de Crohn, ainda é o mais utilizado para o tratamento desses pacientes apesar de tanta evolução por se tratar de uma droga extremamente eficaz. Essa é uma oportunidade de melhorar o acesso a ele”

“As evidências mostram que a apresentação subcutânea da droga mantém estável o nível sérico em altos valores, contribuindo para o sucesso do tratamento. Não há a necessidade uso em conjunto da azatioprina, o que reduz risco de infecções e neoplasias. Estudos também mostram que há melhora do quadro inclusive em quem teve perda da efetividade com a droga ev. “

“São medicações menos imunogênica quando comparados ao uso endovenoso e os estudos relacionados ao CT-P13, infliximabe subcutâneo, demonstram menores taxas de imunogenicidade, ou seja menor probabilidade de desenvolver anticorpo anti-infliximabe e com isto a possibilidade de menor taxa de perda de reposta secundária.”

Em relação ao tópico “Análise Econômica” foram obtidas respostas de 85/292 (29%), que responderam, por exemplo:

“A incorporação do medicamento nessa apresentação reduz os custos comparativamente à aplicação por infusão endovenosa e pode possibilitar que cidadãos com esta doença continuem a trabalhar e contribuir economicamente, sem a necessidade de auxílio-doença.”

“A incorporação poderá impactar custos de utilização de centros de infusão principalmente. Trabalho no serviço público e observo com frequência a dificuldade de muitos pacientes para agendares as infusões periódicas de infliximabe IV.”

“A partir do momento que o infliximabe subcutâneo estiver disponível aos pacientes, os mesmos vão se concentrar por menos tempo nos ambulatórios, provocando uma economia direta tanto com relação à aplicação do intravenoso, bem como gerará menos custos ao local com manutenção de infraestrutura e demais aparatos medicamentosos do infliximabe intravenoso que leva em média de 2 a 3 horas no ambulatório. “

“Ganhos de produtividade no hospital com a troca do infliximado infusão pelo subcutâneo. Praticidade, humanização para o paciente, qualidade de vida, ganhos para o hospital pois poderá atender mais pacientes no período. Ganhos para a sociedade pois após aplicar a injeção subcutânea o paciente pode retornar a suas atividades normais, se tornando mais produtivo.”

Sobre a questão “Impacto Orçamentário”, foram 40/292 (13,7%) respostas, como as a seguir citadas:

“Apesar do alto custo do medicamento esse medicamento pode melhorar a qualidade de vida e remissão da doença, impedindo assim mais gastos com cirurgias, internações e equipes médicas”

“Teremos uma substancial economia (Ocupação de leito para infusão, deslocamento pago pelas prefeituras, alimentação, hospedagem etc..)”

“Acredito que o impacto financeiro da inclusão dessa nova modalidade medicamentosa no SUS, embora, a princípio expresse acréscimo de despesa, deve-se levar em conta o aumento da qualidade de vida dos pacientes os quais, por não sofrerem efeitos secundários, impactará positivamente as despesas dos Sus que economizará nos gastos com atenção básica para minoração dos sintomas. Também deve se levar em conta a alta despesa jurisdicional afeta as demandas judiciais que impõe aos entes públicos a obrigação de fornecimento de medicamentos não arrolados na lista do SUS, já que o entendimento jurisprudencial vigente permite concedê-los mesmo na hipótese, devidamente comprovada, de ausência do fármaco na relação do SUS. Há um agigantamento de demandas judiciais que poderão representar um impacto financeiro muito superior a aquisição do medicamento para fornecimento pelo sistema único de saúde brasileiro.”

Por sua vez sobre o item ‘Outros Aspectos’, foram 34/292 (19%) que responderam algo:

“O Infiximabe tem sido fundamental no arsenal terapêutico das doenças inflamatórias intestinais (DII). O infliximabe é um anticorpo monoclonal com ação imunomoduladora específica para o bloqueio da ação do fator necrose tumoral alfa. Ele foi o primeiro medicamento biológico para tratamento das DII, sendo disponibilizado nos Estados Unidos em 1989, e no Brasil em 2002. O infliximabe possui evidência consolidada de eficácia na indução e manutenção da remissão em pacientes, tanto na Retocolite ulcerativa (RCU) como doença de Crohn (DC). A chegada dos biossimilares trouxe a possibilidade de redução de custos e aumento do acesso dos pacientes a esta terapia. O primeiro infliximabe biossimilar disponível foi o infliximabe CT-P13: Remsima® que foi aprovado em 2013 nos EUA e registrado em 2015 na ANVISA por comparabilidade de eficácia em 2015. A expectativa com esta realidade é a proposta de redução de custo, , favorecendo gestão econômica dos sistemas de saúde pública e suplementar, e com isto proporcionaria “maior” acessibilidade terapêutica a população.”

“O Brasil é um país continental com características demográficas e geográficas distintas, com uma população de 203.080.756 milhões de habitantes (fonte: IBGE, 2022). Por todo esse cenário diversificado, o acesso à saúde não possui o mesmo grau de igualdade para todos. Dessa forma, as entidades médicas e grupos de representatividade de pacientes com doenças inflamatórias intestinais cumprem um papel de extrema relevância na lacuna da equidade na saúde e dentro do ecossistema que ele está inserido e que necessita de uma assistência holística e multidisciplinar. A incorporação de medicamentos subcutâneos no SUS representa um avanço significativo na oferta de tratamentos eficazes e acessíveis à população brasileira, que tem se mostrado uma alternativa eficiente em diversos contextos clínicos, terapêuticos e econômicos. Outra vantagem está relacionada à possibilidade de os próprios pacientes realizarem a administração subcutânea em casa, sob orientação médica. Isso não apenas aumenta a autonomia do paciente, mas também pode reduzir a necessidade de visitas frequentes ao

hospital, facilitando a adesão ao tratamento. Do ponto de vista econômico, há a contribuição para a redução dos custos diretos associados ao tratamento, englobando a otimização de recursos e a liberação de leitos hospitalares.”

Por fim, em relação à análise dos anexos efetivamente enviados (que foram 2), observou-se que correspondiam ao mesmo documento: um parecer da Organização Brasileira de Crohn e Colite, favorável à incorporação do CT-P13 subcutâneo para tratamento de doenças inflamatórias intestinais, que destaca a importância do Infiximabe no tratamento dessas doenças, além da possibilidade de o biossimilar subcutâneo favorecer um maior acesso ao tratamento.

Este parecer destaca os seguintes pontos acerca do Infiximabe por via subcutânea comparado ao mesmo medicamento por via endovenosa:

- Favorece a autoaplicação e consequente melhor adesão ao tratamento;
- Tratamento menos invasivo;
- Não necessita de centros ou unidades de infusão para ser administrado;
- Reduz o tempo de deslocamento do paciente até uma unidade capacitada para administrar a medicação;
- Reduz os custos da infusão;
- Menor potencial imunogênico.

13.1.2 Considerações finais das contribuições técnico-científicas

Todas as contribuições discordaram da recomendação preliminar da Conitec, sendo todas as contribuições favoráveis à incorporação do medicamento. A consulta pública não adicionou elementos que alterassem o conteúdo deste relatório de recomendação.

13.2 Contribuições de experiência ou opinião

METODOLOGIA

A análise qualitativa das contribuições recebidas pelo formulário de experiência e opinião da consulta pública foi realizada por meio da combinação de uma análise de conteúdo temática e uma análise a partir da técnica *Versus coding*. Para as contribuições do “comente” e do anexo, se utilizou a análise de conteúdo temática. Para as contribuições referentes às experiências com a tecnologia em avaliação e com outras tecnologias, utilizou-se a codificação *versus* codificação, por permitir uma melhor análise comparativa das tecnologias para a tomada da decisão.

Na primeira etapa da análise, realizou-se a leitura dos dados, enquanto, na segunda fase, ocorreu a identificação dos núcleos temáticos e sua codificação, utilizando planilha eletrônica. Na terceira fase, procedeu-se à análise geral e interpretação dos dados, comparando os resultados dos vários segmentos participantes da pesquisa.

RESULTADOS DA CONSULTA PÚBLICA

Descrição de participantes

As mulheres cisgênero responderam por 67,2% (n=259) das contribuições. A maioria das contribuições veio de pessoas autodeclaradas brancas (66,2%; n=280), com média de idade de 38,98 anos e da região Sudeste (57,9%; n=245). Destaca-se a baixa participação de pessoas autodeclaradas pretas (6,6%; n=28) e a ausência de indígenas (Tabela 4).

Tabela 4. Características demográficas dos participantes da Consulta Pública nº 58/2023 que enviaram contribuições pelo formulário de experiência ou opinião. Janeiro, 2024, Brasil.

Variáveis	n	%
Identidade de gênero		
Homem cisgênero	155	36,7
Homem transgênero	1	0,2
Mulher cisgênero	259	61,2
Mulher transgênero	2	0,5
Outros	6	1,4
Cor ou Etnia		
Amarelo	5	1,2
Branco	280	66,2
Pardo	110	26,0
Preto	28	6,6
Idade (n=268)		
Menor 18	0	0
18 a 24	34	8,0
25 a 39	210	49,7
40 a 59	148	35
60 ou mais	31	7,3
Região do país		
Norte	12	2,8
Nordeste	46	10,9
Sul	94	22,2
Sudeste	245	57,9
Centro-Oeste	26	6,2

Fonte: Consulta Pública nº 58/2023. Conitec, 2024, Brasil.

Ao serem questionados quanto à opinião sobre a recomendação preliminar da Conitec, 98,4% (n=416) responderam que o infliximabe via subcutânea deve ser incorporado ao SUS no tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais (Tabela 5). Destaca-se que 56,3% (n=238) dos participantes relataram possuir experiência com o medicamento em avaliação e 70% (n=296) eram pacientes que relataram alguma experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s), ou procedimento(s) para a doença (Tabela 5).

Tabela 5. Contribuições de experiência ou opinião da Consulta Pública nº 58/2023 contidas no formulário de experiência ou opinião. Janeiro, 2024, Brasil.

Variáveis	n	%
Tipo de Contribuição		
Paciente	282	66,7
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	103	24,4
Profissional de saúde	12	2,8
Interessado no tema	22	5,2
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1	0,2
Organização da Sociedade Civil	3	0,7
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	416	98,4
Não acho que deve ser incorporado no SS	1	0,2
Não tenho opinião formada	6	1,4
Experiência com o medicamento em avaliação		
Não	185	43,7
Sim, como cuidador ou responsável	37	8,8
Sim, como paciente	190	44,9
Sim, como profissional de saúde	11	2,6
Experiência com outro(s) medicamento(s), produto(s) ou procedimento(s) para a doença		
Não	127	30,0
Sim, como cuidador ou responsável	44	10,4
Sim, como paciente	242	57,2
Sim, como profissional de saúde	10	2,4
Conhecimento da Consulta Pública		
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	79	18,7
Associação/entidade de classe	69	16,3
Diário Oficial da União	1	0,2
E-mail	54	12,8
Redes Sociais	187	44,2
Site da Conitec	9	2,1
Outro meio	24	5,7

Fonte: Consulta Pública nº 58/2023. Conitec, 2024, Brasil.

ANÁLISE QUALITATIVA: CONSIDERAÇÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os argumentos elencados pelos participantes para justificar a incorporação do infliximabe via subcutânea (SC) no SUS foram organizados nas seguintes categorias temáticas: 1. Aumento da qualidade de vida; 2. Facilidade de uso e maior adesão ao tratamento; 3. Necessidade de ampliar as opções terapêuticas no SUS; 4. Eficácia e segurança; 5. Dificuldade de acesso; 6. Economia para o sistema de saúde e para a sociedade e 7. Direito à saúde. Houve convergência nas contribuições dos diversos segmentos sociais participantes da consulta pública. Apenas um participante se manifestou pela não incorporação do medicamento em avaliação.

Aumento da qualidade de vida

Os pacientes argumentaram que a incorporação do infliximabe via SC no SUS representará significativo aumento de sua qualidade de vida. Muitos pacientes relataram residir longe dos centros de infusão e ter de se deslocar por centenas de quilômetros para realizar o tratamento, acarretando perda de dias de trabalho e limitação na vida social. O infliximabe via SC permitiria mais autonomia para o paciente e reduziria muito o tempo necessário para aplicação e a exposição a agentes patológicos nos centros de saúde.

É de grande importância q nós pacientes de doença inflamatória intestinal, tenhamos acesso ao medicamento subcutâneo infliximabe, para podermos ter qualidade de vida melhor, facilidade na hora da aplicação, sem precisar ficarmos por horas num centro de infusão, evitando assim nos contaminarmos com vírus oportunistas, muito obrigada por esse espaço! (Paciente)

É de suma importância que pacientes com Doença Inflamatória Intestinal tenham acesso ao Infliximabe por via subcutânea no SUS, pois é uma total transformação na qualidade de vida deles. Hoje a forma de infusão é de difícil acesso à muitos pacientes que moram longe de centros de infusão, fazendo com que tenham que se deslocar horas, muitas vezes depender de transporte público ou de terceiros, perde tempo de trabalho com o deslocamento, com o tempo da infusão. E o risco que a infusão traz também deve ser levado em conta. Infliximabe por via subcutânea é liberdade e qualidade de vida ao pacientes que já sofrem tanto com as restrições da doença. (Paciente)

Pacientes relatam as dificuldades enfrentadas quando estão em crise durante as longas viagens para os centros de infusão, a angústia que precede o procedimento, a dor durante e após a aplicação e o cansaço decorrente.

Sou Fortalezaense e há anos fazia o tratamento com o Infliximab no Hospital Geral de Fortaleza na forma endovenosa. Acordava bem cedo para ir fazer o tratamento e ao chegar via a dificuldade de pacientes que vinham do interior do estado fazer o mesmo tratamento que eu, inclusive um que mora em minha cidade atual, daqui para Fortaleza são mais de 6h de viagem. Muitas vezes eu almoçava no hospital pois acabava saindo só após as 13h e os pacientes que vinham do interior voltavam no mesmo dia, após o tratamento. Dependendo se o paciente estiver em crise a viagem se torna muito difícil, pois ele irá para o banheiro diversas vezes durante o dia, sem falar nas dores. Então, a incorporação do medicamento no formato subcutâneo ajudará e muito os pacientes que fazem essa jornada pelo tratamento. (Paciente)

A angústia que é a semana anterior a medicação via venosa, gastar 4 horas do seu dia fazendo a infusão, ficar o dia inteiro cansado. dor que a perfuração causa, a tristeza quando se perde a veia e vê o enfermeiro retirando a agulha para colocar novamente. o constrangimento de ir trabalhar com aquele esparadrapo no pulso a cada dois meses, o sangue vazando as vezes da mão, a dor ao mexer a mão durante uma semana (...). (Paciente)

Facilidade de uso e maior adesão ao tratamento

Profissionais de saúde, pacientes, familiares e organizações da sociedade civil enfatizaram a melhora na adesão terapêutica, pois muitos pacientes têm dificuldade de se deslocar até os centros de infusão, acarretando interrupção ou atraso no tratamento.

O medicamento deve ser incorporado pois irá beneficiar milhares de pacientes que muitas vezes possuem extrema dificuldade de locomoção para os centros de infusões e muitas vezes perdem a infusão causando o atraso do tratamento, como problemas pessoais sendo necessário faltar ao trabalho, principalmente residentes do interior (...). (Profissionais de saúde)

Já fiz uso infliximabe endovenosa, mas dependia da disponibilidade de agenda da clínica, se não tinha agenda, ocorria atraso na infusão, além disso era longe da minha casa, e precisava de acompanhante pois eu não tinha condições de voltar sozinha. As clínicas tinham disponibilidade na semana, e perdia dia de trabalho, e passava o dia na clínica porque infusão de 2 horas eu tinha reação alérgica. Aumentaram para 4hs mas não resolveu, e por fim infusão de 8 horas e assim ia sem intercorrências. Era bem desgastante. (Paciente)

A escassez de centros de infusão e a dificuldade de acesso a eles é fato público e notório em nosso país. Por tal razão, ter um medicamento disponível para aplicação domiciliar é uma oportunidade ímpar para que mais pessoas tenham acesso ao tratamento, além de maior adesão do paciente. Hoje, a dificuldade de acesso e até mesmo a dificuldade em faltar ao trabalho 1 dia a cada bimestre é fator altamente impactante no tratamento. (...). (Organização da sociedade civil)

Sou a favor da inclusão desse medicamento no SUS, pois minha amiga tem a doença de Crohn sei o quanto ela sofre, e ela não consegue ir até os polos de infusão para tomar medicamento, pois fica longe e teria que perder dia de trabalho. (Familiar, amigo ou cuidador)

Os participantes ressaltaram a facilidade na aplicação, a praticidade e a autonomia que a aplicação subcutânea confere aos pacientes, além de apresentar menos eventos adversos.

Além disso a apresentação subcutânea poderá dar autonomia aos pacientes, maior praticidade, facilidade de armazenamento e maior tempo de segurança relacionado a temperatura do medicamento. Quanto aos eventos adversos, segundo estudos, a apresentação subcutânea possui uma taxa muito menor, como também o tempo que os pacientes precisam ficar em centro de infusões quando se trata do infliximabe IV, a pré medicação e etc. O infliximabe SC traria uma melhor qualidade de vida, autonomia, facilidade, agilidade e liberdade aos nossos pacientes. (Profissionais de saúde)

A formulação subcutânea facilita a aplicação pelos pacientes fora dos grandes centros que precisam percorrer longas distâncias até o centro de infusão. Além disso, o intervalo menor contribui para menor imunogenicidade e menor perda da ação da droga. (Profissionais de saúde)

Necessidade de ampliar opções terapêuticas no SUS

Pacientes e organizações da sociedade civil relataram a necessidade de ampliar as opções terapêuticas, dado que muitos pacientes não respondem ou deixam de responder aos tratamentos.

Tenho doença de Crohn há 10 anos. Alguns medicamentos já não fazem efeito para mim. Portanto, a possibilidade de ter outro medicamento para ajudar no tratamento é muito importante para todos que são acometidos por essa doença. (Paciente)

Como paciente de doença inflamatória, sei na pele que muitas vezes precisamos trocar de tratamento, pois o organismo para de responder a determinado tratamento e sei na pele o sofrimento que é em não ter o remédio, por isso acho necessário ter mais uma opção de tratamento para as pessoas que sofrem com essa doença. (Paciente)

O único medicamento que temos atualmente em formato subcutâneo é o adalimumabe, mas são medicamentos totalmente diferentes. Isso significa que um paciente pode não entrar em remissão com um, mas ter sucesso com outro. (Organização da sociedade civil)

Foram mencionados também os eventos adversos e a dificuldade de acesso venoso a pacientes que utilizam regularmente o infliximabe endovenoso.

Muitos pacientes têm reação a medicação intravenoso, sendo a medicação subcutânea tendo menos reação. (Paciente)

eu acredito que deve ser incorporado pois facilitará a vida de muitos que fazem a utilização do infliximabe por via endovenosa, que por muitas vezes acabam ficando sem acesso venoso de tanto uso. Com a utilização subcutânea poderá ser utilizado tanto em casa como nos centros de infusão em questão de minutos. (Paciente)

Eficácia e segurança

Os participantes enfatizaram a eficácia e segurança do medicamento. Profissionais de saúde afirmaram que o intervalo menor da aplicação do infliximabe subcutâneo contribui para menor imunogenicidade e menor perda da ação do medicamento.

Medicação muito eficaz no tratamento de pacientes com inflamação intestinal e muito prática ao ser usada.... (Paciente)

O infliximabe possui evidência consolidada de eficácia na indução e manutenção da remissão em pacientes, tanto na Retocolite ulcerativa (RCU) como doença de Crohn (DC) (...) (Organização da sociedade civil)

A nova apresentação demonstrou eficácia, segurança, controle da doença e facilidade na aplicação. Tornando prático o procedimento, sem a necessidade de uso de centros de infusão. (Familiar, amigo ou cuidador)

Importante via de administração, principalmente em localidades onde não existe centros de infusão. Mantém níveis séricos da droga mais elevados, com menor taxa de produção de anticorpo anti infliximabe. (Profissionais de saúde)

Dificuldade de acesso e direito à saúde

O alto custo do medicamento foi trazido pelos participantes da consulta como uma barreira importante para o acesso ao medicamento. Vários citaram o direito constitucional à saúde como um dos argumentos para a incorporação do medicamento.

Pessoas com Doença de Crohn precisam ter acesso a mais medicações disponibilizadas pelo SUS. É muito comum determinado medicamento não servir para um paciente e precisar se tratar com outros medicamentos, que geralmente são caríssimos. Pessoas com Crohn tem direito a vida! Elas tem direito a ter opções de medicações para se tratar. Infleximabe deve ser incorporado no SUS em nome da saúde dessas pessoas que sofrem com essa doença horrível e terrível! (Paciente)

Economia para o sistema de saúde e para a sociedade

Participantes da consulta argumentaram que a incorporação do infliximabe subcutâneo representaria redução de gastos para o sistema de saúde, com redução do número de pacientes nos centros de infusão, e para a sociedade, no sentido da diminuição do absenteísmo e da necessidade de transporte de pacientes por longas distâncias.

O Brasil é um país de dimensões continentais e ainda temos um déficit de centros de infusões no mesmo, a opção de uma medicação subcutânea diminuiria gastos dos pacientes com transporte, com absenteísmo, ter que faltar o trabalho para aplicação do mesmo, e fora que vários pacientes que moram no interior poderiam fazer sua medicação no conforto dos seus lares. (Empresa)

(...) A expectativa com esta realidade é a proposta de redução de custo, favorecendo gestão econômica dos sistemas de saúde pública e suplementar, e com isto proporcionaria “maior” acessibilidade terapêutica a população. (Organização da sociedade civil)

Manifestação contrária à incorporação do infliximabe via subcutânea (SC)

Um profissional de saúde se manifestou contrário à incorporação do infliximabe via subcutânea (SC), argumentando que existem outras opções de medicamentos subcutâneos para tratar a mesma condição de saúde e citando a existência de uma Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP) em fase III para o infliximabe que pode impactar positivamente o cenário terapêutico para a doença de Crohn com custo menor.

EXPERIÊNCIA COM A TECNOLOGIA EM AVALIAÇÃO VS. EXPERIÊNCIAS COM OUTRAS TECNOLOGIAS

Do total de respondentes, 70% (n=296) disseram ter experiência com outras tecnologias: 242 como pacientes, 44 como cuidadores ou responsáveis e dez como profissionais de saúde. Após customização (substituição do nome comercial pelo princípio ativo, fusão de sinônimos etc.), identificaram-se 32 tecnologias alternativas ou complementares à infliximabe de aplicação subcutânea.

Como é possível depreender da nuvem de palavras a seguir (Figura 5), os medicamentos mais citados foram: mesalazina (anti-inflamatório, n=103; 18% das menções de “outras tecnologias”), azatioprina (imunossupressor, n=101; 17,7%), infliximabe intravenoso (n=91; 15,9%), adalimumabe (imunobiológico de aplicação subcutânea, n=90; 15,8%), corticoides (n=39; 6,8%), ustekinumabe (imunobiológico de aplicação subcutânea, n=26; 4,6%), vedolizumabe (imunobiológico de aplicação intravenosa, n=26; 4,6%), prednisona (corticoide, n=21; 3,7%), sulfassalazina (anti-inflamatório, n=11; 1,9%), antibióticos (n=10; 1,7%), anti-inflamatórios (n=9; 1,6%) e certolizumabe pegol (imunobiológico de aplicação subcutânea, n=7; 1,2%).



Figura 5. Medicamentos, produtos e procedimentos citados: nuvem dos termos mais citados, além da tecnologia em avaliação, após correções ortográficas e customização.

Fonte: Consulta Pública nº 58/2023 Conitec; elaboração própria.

Muitas contribuições que, em princípio, indicaram ter experiência com a tecnologia em avaliação, se referiam aos excelentes resultados na remissão da doença e controle dos sintomas do infliximabe intravenoso.

O grupo de contribuições que indicou ter experiência tanto com infliximabe intravenoso (disponível no SUS) quanto com infliximabe subcutânea (em avaliação), destacou algumas diferenças significativas.

Infliximabe subcutâneo, quando comparado com infliximabe intravenoso (IV), é considerado mais prático, rápido e capaz de favorecer a comodidade, a adesão ao tratamento, o acesso, a facilidade na aplicação, a liberdade, o tempo útil e a produtividade, a dinâmica de trabalho, a vida social e familiar (tempo em casa), a rotina normal e a qualidade de vida. Assim também, é considerado menos invasivo e capaz de reduzir o sofrimento ou dor (furar veia), os custos das unidades de infusão, o tempo de deslocamento, o tempo de aplicação, o potencial imunogênico, os eventos adversos, as faltas e conflitos no trabalho, a exposição social e as despesas pessoais.

Praticidade/acesso Vs. Incômodo/sofrimento

A aplicação subcutânea foi considerada como mais prática, devido à possibilidade de autoaplicação nas casas e com menor sofrimento, ao tempo que permite evitar as complicações do procedimento endovenoso. Essas características acabam impactando favoravelmente no acesso e na adesão ao tratamento.

Infliximabe subcutâneo muito mais praticidade e sem o sofrimento da infusão q no caso do meu filho passava mal todas as vezes por não encontrar o acesso à veia. (Familiar)

No caso do infliximabe endovenoso mesmo tomando antialérgico tinha reações e ficava muitas horas na clínica para correr bem devagar e não passar mal (teve dias de ficar até 6 a 8hs), e na época não tinha clínica perto de casa. Ia para SP. (Paciente)

Ratifico integralmente, a partir da minha experiência profissional, enquanto gestora de uma OSC, a resposta dada à pergunta de número 11: A escassez de centros de infusão e a dificuldade de acesso a eles é fato público e notório em nosso país. Por tal razão, ter um medicamento disponível para aplicação domiciliar é uma oportunidade ímpar para que mais pessoas tenham acesso ao tratamento, além de maior adesão do paciente. Hoje, a dificuldade de acesso e até mesmo a dificuldade em faltar ao trabalho 1 dia a cada bimestre é fator altamente impactante no tratamento. (Profissional de saúde)

Maior produtividade/sociabilidade Vs. Menor produtividade/sociabilidade

Ter que se deslocar muitos quilômetros até os centros de infusão, somado ao tempo que requer o procedimento injetável, impacta significativamente na vida produtiva, social e familiar das pessoas afetadas com DC. Nesse sentido, o infliximabe subcutâneo é considerado como capaz de trazer um aumento significativo tanto na produtividade quanto da qualidade de vida.

Faço uso do Infliximabe e tem me ajudado muito, consigo ter uma rotina normal como se não houvesse mais a doença. Os melhores. Retorno da rotina sem dores, trabalho normalmente, e sigo como uma pessoa saudável. (Paciente)

Já fiz uso de infliximabe venoso e impactava muito na minha dinâmica com o trabalho. Atualmente faço uso de droga que é subcutânea e minha qualidade de vida e relacionamento social é muito melhor. (Paciente)

Infliximabe infusão: Melhora dos sintomas da doença de Chron. Dificuldade para realizar a infusão. Demanda ausência do trabalho, perdendo quase um dia na clínica. (Paciente)

Menor custo (Individual e do sistema) Vs. Maior custo (individual e do sistema)

Também foi apontado que o fato de ter que se deslocar vários quilômetros e utilizar uma unidade de saúde significam um custo tanto para os indivíduos quanto para o Estado, capaz de ser reduzido com a incorporação da tecnologia em avaliação.

(...) não necessita de centros ou unidades de infusão para ser administrado, reduz o tempo de deslocamento do paciente até uma unidade capacitada para administrar a medicação, reduz os custos da infusão, menor potencial imunogênico. (Organização da sociedade civil)

Para fazer uso do infliximabe em sua forma venosa eu preciso me deslocar a cada 8 semanas para a capital do meu estado, então uso cerca de 2 dias no total para chegar lá, fazer a infusão (que leva uma tarde inteira) e retornar para meu interior, a forma SC proporcionaria um menor gasto de tempo para mim, além de uma economia, isso se aplica a muitos pacientes na mesma situação. (Paciente)

No que diz respeito à comparação entre o infliximabe subcutâneo e outros medicamentos subcutâneos, as contribuições não foram tão específicas. De qualquer maneira, quando mencionados os medicamentos subcutâneos alternativos, como adalimumabe, certolizumabe pegol, golimumabe ou ustequinumabe, ratificaram-se as vantagens já citadas para o infliximabe subcutâneo.

Adalimumabe subcutânea. Faço a aplicação em casa e é muito simples e pratica de fazer. A praticidade na aplicação. A redução do stress e ansiedade com deslocamento e espera no hospital para aplicação e as vezes implicando até na remarcação da aplicação do medicamento ocorrendo fora do calendário de aplicação. (Paciente).

Porém, existiram muitas contribuições que argumentaram a favor da incorporação do infliximabe subcutâneo para ter mais opções terapêuticas. Segundo seus relatos, alguns medicamentos subcutâneos fazem efeito em algumas pessoas, e não em outras; causam diferentes eventos adversos; além do fato de que, após um tempo, variável, deixam de fazer efeito e precisam ser substituídos por outro.

Adalimumabe Este também permitia a aplicação pelo próprio paciente. O princípio ativo do medicamento não surtiu efeito na minha doença. (Paciente).

Adalimumabe Num primeiro momento, os sintomas da doença de Crohn melhoraram Após 1 ano utilizando o medicamento, os sintomas da doença voltaram. (Paciente).

Adalimumabe Flexibilidade de aplicação e efeitos colaterais menos perceptíveis. Necessidade de aumentar a dosagem após 5 anos de uso e perda de eficácia total após mais 5 anos de uso. (Paciente)

Adalimumabe Melhora significativa, mas com o infliximabe foi muito mais. (Paciente)

ANEXOS

Foi recebido um anexo, no qual há manifestação desfavorável à incorporação do infliximabe para tratamento por via subcutânea no SUS. A opinião se fundamenta em três argumentos: a) a eficácia do infliximabe intravenoso; b) a existência de outras opções subcutâneas; e c) a perspectiva de uma inovação tecnológica, que poderia estar disponível em breve e trazer ganhos terapêuticos e com menor custo.

13.2.1 Considerações finais das contribuições de experiência ou opinião

Os participantes da consulta se manifestaram pela incorporação do infliximabe para tratamento por via subcutânea no SUS, enfatizando o aumento da qualidade de vida dos pacientes que teriam mais autonomia e não necessitariam se deslocar para os centros de infusão; a maior adesão ao tratamento por conta da facilidade de aplicação e a ausência de necessidade de faltar ao trabalho para aplicação; a eficácia e segurança do medicamento e a importância de se ter mais opções terapêuticas no SUS.

13.3 Considerações do Nats acerca dos estudos econômicos

Avaliação econômica

Sobre a avaliação econômica apresentada pelo demandante, um problema observado não foi a estrutura do modelo apresentado, mas o fato do dado do preço do infliximabe IV utilizado não ter sido, como se recomenda nas Diretrizes de Avaliação Econômica nacionais, o menor valor encontrado no BPS no período de referência. Utilizando o valor mencionado que foi de R\$ 433,92, as conclusões obtidas são diversas daquelas que foram encontradas pelo demandante, pois tanto para a manutenção, como para indução, a adoção da nova apresentação aumenta os custos finais (cerca de 8 mil para indução/manutenção e de 11 mil para manutenção). O quadro 10 mostra estas comparações.

Quadro 10. 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.

Custos usados pelo demandante (IV=R\$ 635,00)	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
Custo aplicação (R\$)*	4.335,79 (1 ano)	3.887,26 (1 ano)	0	0
Diferença IV-SC (R\$)	Valor incremental (apresentação SC) Indução+ Manutenção= - 6.743,46			
	Valor incremental (apresentação SC) Manutenção= - 4.270,25			
Custos conforme BPS (IV=R\$ 433,92)	Infliximabe IV Indução+ Manutenção (1 ano)	Infliximabe IV Manutenção (1 ano)	Infliximabe SC Indução+ Manutenção (1 ano)	Infliximabe SC Manutenção (1 ano)
Custo (R\$)	12.583,68	11.281,92	25.223,18	22.432,52
Custo aplicação (R\$)*	4.335,79 (1 ano)	3.887,26 (1 ano)	0	0
Diferença IV-SC (R\$)	Valor incremental (apresentação SC) Indução+ Manutenção= + 8.303,71			
	Valor incremental (apresentação SC) Manutenção= +11.150,60			

Fonte: Elaborado com base no dossiê do demandante.

* O custo de infusão IV usado foi o proposto pelo demandante: o valor diário de uma AIH Doença de Crohn e Colite Ulcerativa no DATASUS.

Adicionalmente, outras limitações presentes foram: a) a não explicitação dos desfechos em saúde; b) o peso utilizado para cálculo não ser o mais adotado para estimativas similares em adultos; c) a adoção de um 'arredondamento para cima' que implica no desperdício de ¾ de ampola naqueles que fazem o tratamento com a apresentação IV a cada

aplicação (o que aumenta o custo do tratamento destes); e, d) 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).

Impacto orçamentário

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. O demandante não incluiu no cálculo o valor que havia proposto para a aplicação do medicamento na apresentação IV (um AIH para DC). O NATS fez novos cálculos utilizando o valor mínimo encontrado no BPS, o valor da aplicação e além do cenário proposto pelo demandante com uma mudança de 100% na apresentação em uso para a SC, construiu um cenário no qual a apresentação subcutânea no primeiro ano ocupa 60% do mercado, com uma elevação do market-share de 10% a cada ano até atingir no quinto ano 100% do mercado.

Os achados do demandante e de cálculos adicionais feitos pelo NATS estão no quadro 11 a seguir.

Quadro 11. Avaliação de Impacto Orçamentário apresentada pelo demandante e feita pelo NATS.

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
Custo (R\$)- valor mínimo BPS+ aplicação. Cenário de referência (100% IV)	205.769.926,70	218.936.775	233.622.875	246.772.804	259.941.402,20
Custo (R\$)- Cenário alternativo (100% SC)	304.297.187	323.768.617	343.240.048	362.689.046	382.160.477
Custo (R\$) incremental	98.527.260	104.831.842	109.617.173	115.916.242	122.219.075

Cenário adoção progressiva do SC (início em 60% com aumento 10% anual e concomitante redução da forma IV- esta calculada com aplicação e BPS valor mínimo)	264.886.283,88	292.319.064,40	321.323.213,40	351.105.521,80	382.160.477
Custo (R\$) incremental	59.116.356,18	73.382.289,40	87.700.338,40	104.332.717,80	122.219.075

Fonte: Dossiê do demandante.

* O custo de infusão IV usado foi o proposto pelo demandante: o valor diário de uma AIH Doença de Crohn e Colite Ulcerativa no DATASUS.

Ainda que não se possa definir como pressupostos metodológicos errados, a AIO poderia ser aprimorada, incluindo valores de aplicação da apresentação IV ou usando o menor preço BPS do período (preconizado pela metodologia de avaliação econômica publicada pelo MS). No entanto, chama atenção a diferença que a adoção deste último pressuposto causa em termos de AIO.

13.4 Esclarecimentos ao Comitê de Medicamentos

Durante a apreciação inicial algumas dúvidas pertinentes foram questionadas pela plenária. As questões bem como as respostas estão apresentadas a seguir, sendo importante esclarecer que as respostas foram elaboradas pelo grupo elaborador do relatório e por especialistas consultados pela Secretaria-Executiva da Conitec.

Por que não foi realizada comparação entre infliximabe e outros SC disponíveis no SUS?

O demandante não realizou a comparação do infliximabe e os outros medicamentos subcutâneos (SC) disponíveis no SUS. Desta forma, o NATS realizou uma busca com o intuito de procurar evidências que apresentasse essa comparação.

A única evidência encontrada foi uma revisão sistemática dos autores Stidham e colaboradores (2014) que, por comparação indireta (meta-análise em rede), avaliou a eficácia dos medicamentos anti-TNF (infliximabe IV, adalimumabe e certolizumabe pegol) no tratamento da doença de Crohn.

Os resultados das meta-análises do estudo estão apresentados abaixo por desfecho avaliado.

Indução da remissão

Tabela 6. Risco relativo (RR) de indução da remissão em pacientes com DC utilizando reanálise Bayesiana de comparações indiretas entre agentes biológicos.

Intervenção	Comparador	Resultado
<i>Infliximabe IV</i>	<i>Adalimumabe</i>	RR 1,52 (Icr95% 0,20 - 17,46)
<i>Infliximabe IV</i>	<i>Certolizumabe pegol</i>	RR 4,29 (Icr95% 0,65 – 46,09)
<i>Adalimumabe</i>	<i>Certolizumabe pegol</i>	RR 2,93 (Icr95% 1,21 – 7,75)

Ranking de maior eficácia:

Infliximabe (66,7% das simulações)
 Adalimumabe (33,3% das simulações)
 Certolizumabe (não foi mais efetivo em nenhuma simulação)

Indução de resposta

Tabela 7. Risco relativo (RR) de indução de resposta em pacientes com DC utilizando reanálise Bayesiana de comparações indiretas entre agentes biológicos.

Intervenção	Comparador	Resultado
<i>Infliximabe IV</i>	<i>Adalimumabe</i>	RR 3,17 (ICr95% 0,53 - 22,96)
<i>Infliximabe IV</i>	<i>Certolizumabe pegol</i>	RR 5,36 (ICr95% 0,91 – 40,15)
<i>Adalimumabe</i>	<i>Certolizumabe pegol</i>	RR 1,73 (ICr95% 0,69 – 4,25)

Ranking de maior eficácia:

Infliximabe (87% das simulações)
Adalimumabe (12% das simulações)
 Certolizumabe (1% das simulações)

Os dados oriundos das comparações indiretas demonstram que não há diferença estatística em termos de superioridade entre os agentes anti-TNF, com exceção do desfecho de indução de remissão, no qual o adalimumabe demonstra superioridade significativa em comparação ao certolizumabe pegol, ambos administrados por via subcutânea. Na análise específica desse critério, nota-se uma incongruência dos resultados, dado que o adalimumabe mostra-se superior ao certolizumabe, contrariamente ao infliximabe. Por outro lado, o infliximabe destaca-se como a opção mais eficaz nos rankings de eficiência.

É relevante assinalar que, conforme a análise de tendências de probabilidade de eficácia, o infliximabe posiciona-se como a alternativa mais favorável dentre os tratamentos examinados, embora não se verificasse diferença estatística significativa entre eles. Os resultados, contudo, carecem de conclusividade devido à significativa imprecisão e inconsistência das análises realizadas.

Destaca-se a carência de investigações que abordem diretamente a eficácia e segurança comparativas entre as diversas opções de agentes anti-TNF em diferentes vias de administração. É prudente salientar as restrições inerentes às evidências provenientes de comparações indiretas, que incluem a falta de garantia de comparabilidade entre os grupos estudados e a possível insuficiência dessas comparações em revelar uma superioridade potencial das intervenções analisadas. Não obstante, tais evidências emergem como válidas em um contexto no qual a execução de estudos diretos para discernir diferenças potenciais entre os agentes anti-TNF exigiria ensaios clínicos com grandes amostras, algo pouco viável.

Qual seria o benefício de manter no SUS biológicos IV (como é o caso de infliximabe IV)? Os IV teriam preferência de uso no tratamento de algum paciente?

Especialista 1: Independentemente da via IV ou SC, todos os biológicos são eficazes, sendo o certolizumabe pegol a exceção (droga que não tem eficácia de acordo com nossa prática clínica e de outros países). É de suma importância manter IFX IV no rol pois trata-se de grande medicação, com mais de 20 anos de experiência, tanto em Crohn como em Retocolite, sendo uma medicação essencial nos casos de DII atualmente. Nenhuma evidência de superioridade de medicação SC sobre medicação IV em doenças inflamatórias foi publicada até hoje, sendo o IFX medicação que goza de anos de eficácia e segurança documentados na literatura e na experiência de médicos especialistas na doença.

Especialista 2: O infliximabe, o primeiro biológico aprovado para a DII, tem sido amplamente prescrito para os pacientes com retocolite ulcerativa (RCU) e doença de Crohn (DC). Ainda que parenteral (i.v.), sua eficácia comprovada nas formas graves de DC (ex., doença perianal) e na RCU (ex., RCU aguda grave não responsiva aos corticosteroides), justifica sua manutenção no arsenal terapêutico, ainda que por via intravenosa.

Especialista 3: O Infliximabe endovenoso (EV) é uma medicação de primeira linha para tratamento de doença de Crohn perianal fistulizante com taxas de resposta superiores a qualquer outro medicamento bloqueador do fator de necrose tumoral (anti-TNF); inclusive nesse contexto o Certolizumabe pegol (anti-TNF, SC) não é recomendado para tratamento da doença de Crohn perianal fistulizante. O infliximabe EV é indicado como início de tratamento para doença de Crohn perianal fistulizante. Nesses casos ele é a melhor droga e não deve ser utilizado a medicação SC. Outra situação ou condição clínica em que o uso de Infliximabe EV é extremamente necessário é na terapia de resgate nos casos de retocolite ulcerativa, aguda, forma grave, em pacientes com falha de resposta aos corticosteroides endovenosos; inclusive após a terapia de resgate com infliximabe EV, muitos pacientes deixam de ser submetidos a uma cirurgia de urgência (colectomia total com ileostomia). Já existe a molécula subcutânea do Infliximabe, entretanto, nas doenças inflamatórias intestinais ainda se faz necessário o uso de, pelo menos, duas doses do infliximabe endovenoso, antes de passar para a dose subcutânea a cada 2 semanas; no entanto, os estudos em andamento têm mostrado eficácia semelhante nas duas apresentações. As medicações SC em geral (infliximabe SC, adalimumabe, golimumabe) tem menor imunogenicidade e por isso maior durabilidade do tratamento, por conta da menor chance de formação de anticorpos.

Para uso SC o que há disponível no SUS hoje não seria suficiente (adalimumabe e certolizumabe)? Há justificativa para incluir mais um?

Especialista 1: Não, os SC atualmente não são suficientes. O Certolizumabe é uma medicação sem eficácia comprovada por nossa experiência. Em nossas mãos, mais de 70% dos pacientes nem completam um ano de tratamento por falta de eficácia. A doença progride e leva a complicações em grande parte. O EMA na Europa nem liberou essa medicação por falhas na sua eficácia. Nos Estados Unidos, esse remédio não vende mais quase nada em Crohn e colite. Essa medicação seria totalmente dispensável. O Adalimumabe é medicação excelente na DC, não na retocolite. Ajuda muito os pacientes,

porém nos casos de colite mais grave e Crohn perianal, o IFX é recomendado antes, pois tem eficácia documentada e bula pra essas indicações. Creio que a incorporação de USTEQUINUMABE seria essencial, como já discutido na CONITEC, para pacientes falhados. Há total sentido em incluir mais um medicamento com diferente mecanismo de ação, como o ustequinumabe. Pacientes desassistidos hoje seriam os com falha aos 2 principais anti-TNF (IFX e ADA) que necessitam de droga com diferente mecanismo de ação. Assim, creio que certolizumabe pegol não faz falta nenhuma e ustequinumabe seria essencial no manejo da doença hoje.

Especialista 2: Não seriam suficientes. Adalimumabe e certolizumabe não cobrem todos os casos de DII. Adalimumabe não é uma boa droga para RCU. Certolizumabe idem. Na DC moderada a grave adalimumabe e certolizumabe são úteis, porém, em casos mais graves, em especial os hospitalizados, infliximabe ainda é a droga de escolha. Pacientes que perdem a resposta ao infliximabe podem se beneficiar da introdução do adalimumabe. As metanálises mais recentes na RCU apontam o UPADACITINIBE (oral) como a melhor opção para a RCU virgem ou exposta previamente aos biológicos. Vedolizumabe na RCU é considerada a droga mais segura. Na DC, as metanálises mais recentes apontam os anti-TNFs como os mais eficazes (ex., infliximabe, adalimumabe), seguidos pelo RISANQUIZUMABE. Upadacitinibe também teve boa performance na DC. Fica claro pelo exposto que o tratamento da DII deve ser individualizado, levando-se em conta a gravidade, segurança, eficácia e disponibilidade (serviço público x privado). TOFACITINIBE (oral) tem sido uma boa opção na RCU e USTEQUINUMABE outra boa opção na DC e na RCU não responsivas aos anti-TNFs. Vedolizumabe pode ser uma primeira opção na DII quando temos questões de segurança envolvidas (ex., idosos, malignidade pregressa ou atual etc). Considero os pacientes hoje mais desassistidos os não responsivos aos anti-TNFs e VEDO na RCU (precisariam de USTEQUINUMABE, TOFACITINIBE ou UPADACITINIBE). O tofacitinibe até está disponível, mas nem todos os pacientes podem tomar TOFACITINIBE (ex., passado de doença tromboembólica, idosos, necessidade de vacina contra *H.zoster* que só existe particularmente etc). Na DC os mais desassistidos são aqueles não responsivos ao infliximabe/adalimumabe ou com contraindicação dessas medicações (precisariam de USTEQUINUMABE, RISANQUIZUMABE ou UPADACITINIBE). Na minha opinião, a aprovação do UPADACITINIBE (oral) para uso tanto na RCU quanto na DC ajudaria muito. Por ser medicação oral, o custo seria menor que o dos biológicos.

Especialista 3: No PCDT para doença de Crohn temos os anti-TNFs - Infliximabe, Adalimumabe e Certolizumabe pegol, além da aprovação recente do ustequinumabe, um inibidor da interleucina 12-23, recentemente incorporado para o tratamento da doença de Crohn refratária ou com falha ao anti-TNF. Isso ampliou o arsenal terapêutico e colabora para melhorar a assistência dos pacientes com formas moderadas ou graves. No entanto, sabemos que ainda temos pacientes que possuem contraindicação ou falha de resposta ou efeito adverso a alguma das moléculas acima mencionadas e por isso seria válido ampliar ainda mais o arsenal terapêutico com uso de outras drogas, tais como Vedolizumabe (anti integrina $\alpha 4\beta 7$), risanquizumabe (anti IL-23) e o upadacitinibe (uma pequena molécula oral). Acredito que vale a pena incorporar o medicamento SC, em especial para pacientes com dificuldade de acesso às clínicas de infusão EV, o que aumenta a aderência ao tratamento. Por fim, acredito que o benefício do uso de infliximabe SC deve ser estendido para

pacientes com retocolite ulcerativa, já que, atualmente, no PCDT de retocolite ulcerativa há apenas medicações endovenosas (infiximabe EV e Vedolizumabe EV) e uma pequena molécula oral (tofacitinibe) aprovados para tratamento desses pacientes que necessitam de terapias avançadas e a aprovação do infiximabe SC nesse cenário (retocolite ulcerativa) é fundamental para ajudar os pacientes que tem dificuldade de acesso às clínicas de infusão em todo Brasil. Ressalto também que o medicamento adalimumabe, SC, deveria ser incorporado para tratamento da retocolite ulcerativa moderada a grave, na pediatria, já que hoje só temos o medicamento infiximabe aprovado para essa indicação.

Infiximabe seria preferível em relação aos outros biológicos? obs.: no PCDT consta que o infiximabe teria maior eficácia.

Especialista 1: Para Colites graves, pacientes internados, e Crohn perianal com fistulas, seria a medicação preferível. Porém não está errado indicar adalimumabe. Vai da experiência e da bula da medicação. Em Crohn no geral, os dois anti-TNF IFX e ADA são equivalentes por nossa experiência, que é vasta.

Especialista 2: Como mencionado acima, o infiximabe continua sendo uma excelente medicação para a RCU e DC. Porém, nas metanálises mais recentes, UPADACITINIBE tem sido a droga com maior eficácia na RCU (vedolizumabe o mais seguro). Na DC, UPADACITINIBE e RISANQUIZUMABE despontam como drogas muito eficazes, comparáveis aos anti-TNFs ou até melhores. Novamente a escolha deve ser individualizada e há espaço para todas essas drogas. Algo semelhante já ocorre na Reumatologia.

Especialista 3: O infiximabe EV, se não houver contraindicações para seu uso, é o medicamento biológico de escolha (ou de preferência) para tratamento de doença de Crohn fistulizante perianal e para terapia de resgate na retocolite ulcerativa aguda grave, devido sua superioridade de ação nessas situações. Por fim, além de um melhor desempenho do infiximabe EV nas duas situações acima descritas, há necessidade de manter o infiximabe EV pois a indução obrigatoriamente é EV nas suas duas primeiras doses. Além disso, o infiximabe EV é indicado como terapia de indução e manutenção na doença de Crohn fistulizante, como previamente mencionado.

Apresentar custo-minimização com outros SC.

Com o intuito de comparar as opções disponíveis no SUS com a tecnologia avaliada em questão, uma nova avaliação de custo-minimização foi feita pelo NATS considerando os valores ofertados dos medicamentos infiximabe IV e SC, além de Certolizumabe pegol e Adalimumabe (tabela 8).

Tabela 8. Nova Avaliação de Custo-minimização feita pelo NATS, em 1 ano (para ano de início do tratamento), em comparação com outros SC incorporados no SUS.

Medicamento	Custo frasco/seringa	Regime posológico	Custo de tratamento (1 ano)
Infliximabe IV	R\$ 658,99	8 infusões (32 frascos de 100mg)	R\$ 21.087,68
Infliximabe SC	R\$ 862,79	2 infusões (8 frascos de 100 mg) + 23 seringas preenchidas de 120 mg	R\$ 25.116,09
Certolizumabe pegol SC	R\$ 539,15	30 seringas preenchidas de 200 mg	R\$ 16.174,50
Adalimumabe SC	R\$ 424,81	31 seringas preenchidas de 40 mg	R\$ 13.169,11

14. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 10 de abril de 2024, os membros presentes no Comitê de Medicamentos deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação de infliximabe para o tratamento por via subcutânea de pacientes com Doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Após os esclarecimentos feitos, em resposta às questões do Comitê de Medicamentos na apreciação inicial, a apresentação das contribuições de consulta pública e participação de especialistas na reunião, os membros do Comitê entenderam que não há pacientes com doença de Crohn desassistidos de tratamento no SUS, porém haveria situações em que o infliximabe SC estaria bem indicado, o que poderia levar a mudança da recomendação preliminar desfavorável à incorporação da apresentação.

Os membros compreenderam que o infliximabe IV não será substituído integralmente pelo SC, tendo em vista que é o medicamento de escolha na fase de indução do tratamento. Também deverá estar disponível em caso de recaída da doença durante uso do infliximabe SC.

O especialista esclareceu que, na prática clínica, a inclusão de infliximabe SC resultaria em maiores benefícios clínicos na fase de manutenção da remissão clínica, devido a maior concentração sérica do medicamento e menor risco de imunogenicidade, o que é comum no uso da apresentação endovenosa do medicamento, a qual em geral é usada em conjunto com imunossupressor, especialmente no tratamento da doença perianal, que é mais grave, em que há formação de fistulas perianais e risco aumentado de cirurgia.

Os membros consideraram que para alguns pacientes há a dificuldade de acesso aos centros de infusão no SUS e o infliximabe SC seria uma opção para fase de manutenção dos pacientes que responderam adequadamente ao infliximabe IV. Assim, uma provável migração do IV para o SC poderia ocorrer e aumentaria o impacto orçamentário por ora estimado.

Diante desse risco e da disponibilidade de outros medicamentos biológicos de uso SC para tratamento da doença de Crohn no SUS, os membros recomendaram que o PCDT defina os critérios para que o infliximabe SC seja utilizado na fase de manutenção.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 891/2024.

15. INFORMAÇÕES ADICIONAIS DO USO DE INFLIXIMABE SC NO TRATAMENTO DE UMA SUBPOPULAÇÃO DE PACIENTES COM DOENÇA DE CROHN

15.1 Justificativa

Na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada em 10 de abril de 2024, os membros do Comitê de Medicamentos deliberaram, por unanimidade, pela recomendação de incorporação do infliximabe para administração por via SC no tratamento de pacientes com doença de Crohn (DC) moderada a grave que apresentaram resposta inadequada às terapias convencionais, conforme o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Entretanto, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde considerou que, apesar da recomendação favorável da Conitec, foi evidenciada, na própria reunião deliberativa, a ausência de consenso quanto aos critérios clínicos específicos para utilização da nova via de administração, especialmente na fase de manutenção da doença, uma vez que foi recomendado que o PCDT definisse os critérios para que o infliximabe SC fosse utilizado na fase de manutenção. Essa indefinição compromete a adequada implementação da tecnologia no SUS, podendo impactar diretamente a equidade no acesso e a racionalidade do uso terapêutico.

Ressaltou-se, ainda, que o infliximabe intravenoso (IV) é atualmente fornecido por meio de Parceria de Desenvolvimento Produtivo (PDP), cuja tecnologia se encontra em fase final de nacionalização. A adoção do infliximabe SC, sem planejamento adequado, pode gerar uma migração significativa de pacientes, comprometendo a sustentabilidade da PDP e ocasionando impactos logísticos e econômicos relevantes.

Além disso, foi apontado que a incorporação do infliximabe SC para DC pode induzir à ampliação do uso para outras indicações clínicas já contempladas pelo infliximabe IV, como artrite reumatoide, espondilite anquilosante e retocolite ulcerativa, o que tende a ampliar consideravelmente o impacto orçamentário e demandar reavaliações estratégicas das tecnologias disponíveis no SUS.

A adoção da nova apresentação, sem integração entre a incorporação da tecnologia, desenvolvimento da indústria nacional e o planejamento de aquisição de medicamentos, pode gerar desequilíbrios na cobertura assistencial, afetando a continuidade do tratamento e a eficiência na alocação de recursos públicos.

Diante do exposto, recomendou-se a reabertura da análise do tema no âmbito da Conitec, com o objetivo de estabelecer critérios clínicos mais precisos para o uso do infliximabe SC.

Salienta-se que durante o retorno da consulta pública, especialistas apontaram que, na prática clínica, o uso do infliximabe SC pode oferecer benefícios relevantes na fase de manutenção da remissão clínica, destacando-se a maior concentração sérica da medicação e o menor risco de imunogenicidade — problema frequentemente associado à apresentação IV, que geralmente requer uso concomitante de imunossupressores. Também foi ressaltada a gravidade da DC perianal e a limitada eficácia das opções terapêuticas atualmente disponíveis no SUS para essa condição, reforçando a necessidade de uma abordagem específica para essa subpopulação. Essas contribuições resultaram na recomendação de realização de nova busca de evidências, com foco específico no impacto do infliximabe SC em pacientes com DC perianal.

Assim, nova análise considerou o uso do infliximabe SC em pacientes adultos com DC perianal, na fase de manutenção do tratamento, com risco aumentado de cirurgia. Embora o ensaio clínico randomizado (ECR) apresentado na análise inicial tenha demonstrado eficácia e segurança comparáveis entre as vias SC e IV, não foram incluídas análises específicas para pacientes com DC perianal — condição de maior gravidade, caracterizada por formação de fístulas e maior risco cirúrgico. Esse aspecto foi amplamente discutido por especialistas, que reiteraram a importância de se avaliar o impacto do infliximabe SC nessa subpopulação, para a qual as opções terapêuticas disponíveis ainda são limitadas.

Sendo assim, a nova análise tem como objetivo atender a essa recomendação, ampliando a busca por evidências mais direcionadas e robustas, capazes de subsidiar uma decisão técnico-científica bem fundamentada, alinhada ao compromisso de garantir acesso equitativo a tecnologias inovadoras e eficazes no SUS, especialmente para populações com necessidades ainda não plenamente atendidas.

15.2 Evidências Clínicas

Considerando o contexto exposto anteriormente, utilizou-se a pergunta estruturada a seguir para nortear o desenvolvimento desta nova análise. O detalhamento da pergunta de pesquisa é apresentado no Quadro 12.

Pergunta: Infliximabe via SC é eficaz e seguro no tratamento de pacientes adultos com DC perianal em tratamento de manutenção e risco aumentado de cirurgia?

Quadro 12. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho])

P - População	Pacientes adultos com Doença de Crohn perianal em tratamento de manutenção e risco aumentado de cirurgia
I- Intervenção	Infliximabe por via subcutânea
C - Comparação	Infliximabe por via intravenosa, adalimumabe, azatioprina, ciprofloxacino
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	ECRs, revisões sistemáticas com ou sem meta-análise e estudos observacionais comparativos

Fonte: grupo elaborador

Com base na pergunta PICO estabelecida foi realizada uma busca nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed); EMBASE (via Elsevier); Cochrane Library; e LILACS (via BVS). A busca foi realizada em 17 de dezembro de 2024, sem restrição para idiomas, comparadores, desfechos e tipos de estudo. O Quadro 15 apresenta as estratégias de busca utilizadas e o número de publicações encontradas (ANEXOS).

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.

Para responder à pergunta de pesquisa, foi estabelecido que seriam incluídos artigos na íntegra que atendam às seguintes características:

- Pacientes adultos com DC perianal em tratamento de manutenção e risco aumentado de cirurgia;
- Comparação direta ou indireta com infliximabe IV, adalimumabe, azatioprina, ciprofloxacino;
- Revisões sistemáticas com ou sem meta-análises, ECRs e estudos observacionais comparativos.

Foram estabelecidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos estudos: a) publicações que não atenderam aos critérios de inclusão; b) registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, publicações de apresentações em congressos e eventos científicos, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e c) estudos sem grupo comparador.

Foram encontradas 7.184 citações de estudos, destas 385 eram duplicadas. Após a exclusão das duplicatas e triagem por título e resumo, restaram 25 publicações para a avaliação por texto completo. No entanto, três delas abordavam informações sobre o uso de infliximabe SC, incluindo uma subpopulação específica de pacientes com DC

perianal. É importante destacar que uma dessas publicações era uma revisão narrativa, outra era um resumo científico apresentado em evento e a terceira, uma publicação referente a uma troca de tratamento, na qual pacientes que estavam utilizando infliximabe IV em terapia de manutenção passaram a utilizar a forma SC, e não apresenta uma comparação direta entre as duas modalidades de administração. Diante disso, conclui-se que não foram encontradas publicações que atendam aos critérios estabelecidos na pergunta PICO formulada para esta pesquisa. O fluxograma PRISMA (Figura 6) resume o processo de elegibilidade e as referências excluídas por texto completo estão disponíveis no Quadro 16 (ANEXOS).

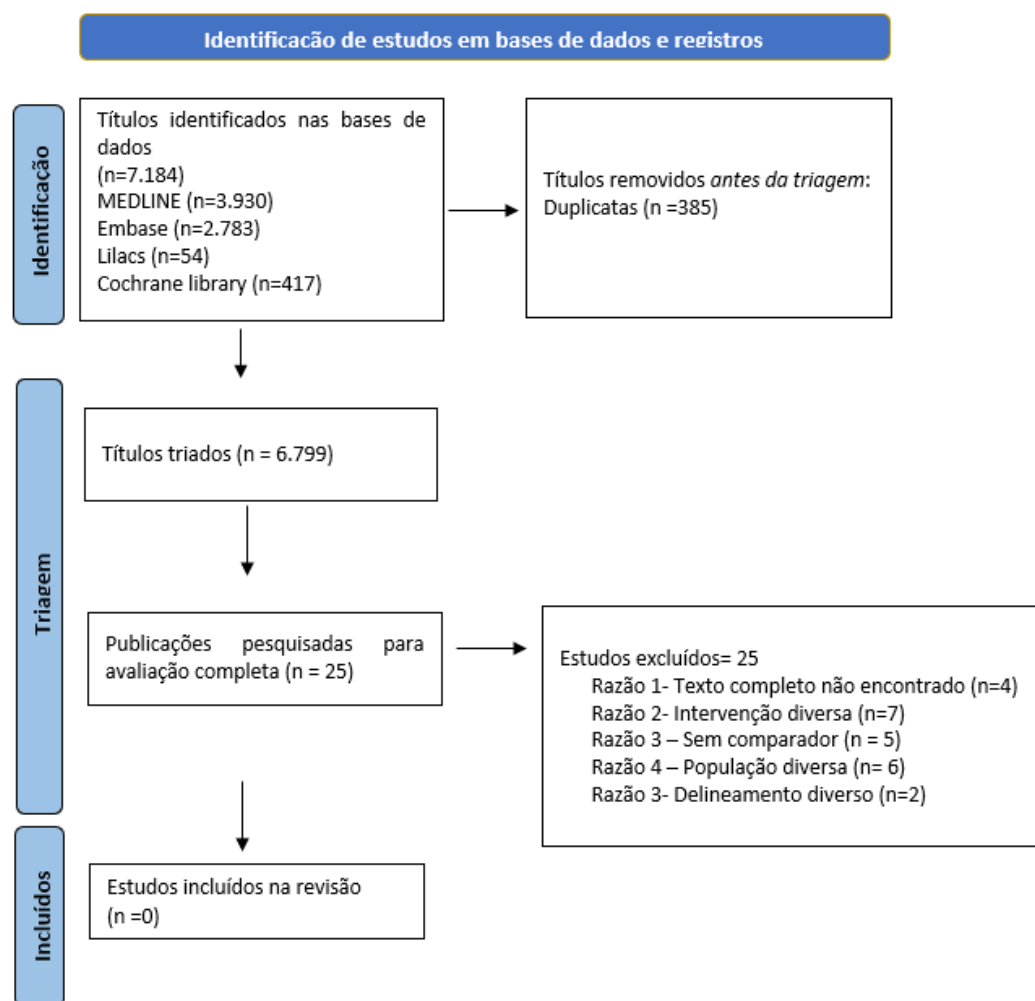


Figura 6. Fluxograma do processo de elegibilidade

15.3 Evidências adicionais

Apesar da escassez de publicações em concordância com os critérios de elegibilidade, foram identificadas três evidências que abordam o uso de infliximabe SC em uma subpopulação específica de pacientes com DC perianal. A seguir,

encontram-se as principais características e achados dessas evidências que podem ser consideradas como fonte de informação adicional.

Smith *et al.* (2022) (43) publicaram um estudo observacional (coorte multicêntrico retrospectivo) com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da troca eletiva de infliximabe IV para infliximabe SC em pacientes com doenças inflamatórias intestinais (DII) em terapia de manutenção. Foram incluídos pacientes com DII tratados em três hospitais do Reino Unido e em uso de infliximabe IV para manutenção e elegíveis para a troca para infliximabe SC. A seleção teve os seguintes critérios de inclusão: índice de Harvey-Bradshaw (HBI) < 5; índice de Atividade Clínica de Colite Simples (SCCAI) < 3; dose de manutenção estável de infliximabe IV (5 mg/kg) há pelo menos 3 meses; terapia inicial com infliximabe para doença luminal ativa e ausência de cirurgia luminal nos últimos 6 meses. E como critérios de exclusão: presença conhecida de anticorpos contra infliximabe; uso recente de antibióticos e/ou exame sob anestesia devido a doença perianal nos últimos 3 meses. Foram incluídos 181 pacientes, dos quais 63,5% apresentavam DC e desses pacientes, 92,2% (n=106) estavam em remissão clínica.

O desfecho primário avaliado foi a persistência do tratamento ao longo do acompanhamento e como desfechos secundários foram avaliados a farmacocinética do infliximabe, segurança, necessidade de terapia com corticosteroides de resgate, necessidade de cirurgia, índices de atividade da doença (HBI e SCCAI), índices bioquímicos calprotectina fecal e proteína C reativa (PCR), e satisfação dos pacientes. A taxa de persistência no tratamento foi alta, sendo que 92,3% (n=167) dos pacientes permaneceram no tratamento ao final do seguimento (12 meses) e apenas 7,7% (n=14) dos pacientes interromperam o tratamento com infliximabe SC durante o estudo.

Considerando a amostra total, 13,8% dos pacientes (n=25) apresentavam DC perianal. Desses, apenas 8% (n=2) apresentaram piora dos sintomas perianais, necessitando de antibióticos e exame sob anestesia, além de serem revertidos para infliximabe IV. Em relação a farmacocinética do infliximabe, os níveis séricos aumentaram de 8,9 µg/dL (*baseline*) para 16,0 µg/dL aos 3 meses ($p<0,001$) e permaneceram estáveis aos 6 e 12 meses. Não foram apresentados dados segregados para subpopulação de pacientes com DC perianal. Em termos de desfechos clínicos e bioquímicos, não foram observadas diferenças significativas entre o mês 12 e o *baseline* para HBI ($p=0,104$) e calprotectina fecal ($p=0,207$). Entretanto, observou-se redução significativa da PCR ($p=0,008$) e do índice SCCAI ($p=0,003$). Não foram apresentados dados segregados para HBI, SCCAI, PCR ou calprotectina fecal em pacientes com DC perianal.

Em relação à segurança, nenhum evento adverso grave, como anafilaxia, sepse grave ou morte, foi registrado durante o período de 12 meses de acompanhamento. Eventos adversos leves, tal como reações cutâneas no local da injeção, foram observados em 6 pacientes (3,3%) e consideradas autolimitadas. Apenas um paciente (0,6%) apresentou parestesias nos braços e pernas, que foram diagnosticadas como mielopatia cervical e não relacionadas diretamente ao infliximabe. Esse paciente optou por interromper o tratamento com infliximabe SC. Ademais, dois pacientes (1,1%) foram hospitalizados durante o acompanhamento para exame sob anestesia e colocação de seton, um dreno colocado no trajeto das fístulas anorretais, devido a complicações perianais.

Quanto à perda de seguimento, quatro pacientes (2,2%) foram perdidos durante o acompanhamento, com dois retornando aos seus países de origem (Espanha e Polônia). Dos 25 pacientes com DC perianal, dois (8%) apresentaram piora dos sintomas perianais e necessitaram de tratamento adicional. Em relação a necessidade de corticosteroides de resgate, apenas um paciente precisou de corticosteroides de resgate após a troca para infliximabe SC. Não houve necessidade de corticosteroides na subpopulação, uma vez que o único paciente identificado era portador de retocolite ulcerativa (RCU) e apresentava critérios inadequados para a troca inicial de Infliximabe IV para SC.

Foi encontrada alta taxa de satisfação, com 78,4% dos pacientes preferindo infliximabe SC ao IV, e 88,6% se sentindo igual ou melhor com infliximabe SC. A evidência não menciona taxa de satisfação para a subpopulação de pacientes com DC perianal. Os autores concluíram que a troca de infliximabe IV para SC em pacientes com DII resultou em uma alta persistência do tratamento, associada a uma baixa imunogenicidade e sem diferença significativa em relação ao benefício clínico entre os pacientes. Ademais, os pacientes relataram satisfação e aceitação em relação ao uso de infliximabe SC.

Andre et al. (2024) (44), em um resumo científico, apresentaram resultados de um estudo de coorte retrospectivo multicêntrico, no GETAID na França, com pacientes portadores de DC perianal ativa (grupo 1) ou inativa (grupo 2), que receberam infliximabe SC. Os critérios de inclusão foram: para o grupo 1, DC perianal ativa nos seis meses anteriores ao início do infliximabe SC; e para o grupo 2, DC perianal inativa por mais de seis meses no momento da transição de infliximabe IV para SC, mas com histórico de drenagem com seton. O desfecho primário no grupo 1 foi a remissão clínica aos 6 meses (ausência de úlceras anais e ausência de fístulas drenantes); e no grupo 2, o desfecho primário foi a recorrência clínica perianal durante o acompanhamento.

Um total de 192 pacientes foram incluídos em 24 centros, entre março e julho de 2023, sendo 109 (56,8%) homens. A média de idade na inclusão foi de 38,9 (18-78) anos, o índice de massa corporal (IMC) médio foi de 24,8 (16-43,3) e 44 (25,1%) pacientes eram fumantes ativos. A duração mediana do acompanhamento em toda a população foi de 52,8 (38,7-67,0) semanas. A duração média desde o diagnóstico de DC até o início do tratamento foi de 12,0 (0,3-40,5) anos, sendo que a maioria (80%) foi classificado como DC perianal com localização ano-perineal fistulizante. Cinquenta e um por cento dos pacientes já haviam sido expostos a pelo menos um agente anti-TNF e, em 79,8% dos casos, o infliximabe foi iniciado como terapia combinada com um imunossupressor. Sessenta e seis pacientes foram incluídos no grupo 1, e 117 no grupo 2. Em 9 pacientes, a DC perianal apresentou atividade persistente por mais de seis meses com infliximabe IV antes da transição para SC.

No grupo 1, o acompanhamento mediano foi de 46 semanas (26,6–64,6). Cinquenta e um (77,3%) dos 66 pacientes receberam terapia combinada, e drenagem cirúrgica foi realizada em 40 (60,6%) pacientes. Um (1,5%), um (1,5%), 32 (48,5%), 20 (30,3%) e 12 (18,2%) pacientes receberam 0, 1, 2, 3 e ≥ 4 infusões IV, respectivamente, antes da transição para SC. Aos seis meses, 27/61 (44,3%) pacientes estavam em remissão clínica e 53/61 (86,9%) apresentaram resposta clínica. Remissão ou resposta por ressonância magnética foi alcançada em 19/28 (68%) pacientes. Na análise

univariada, os fatores inversamente associados à remissão foram IMC, cirurgia prévia de DC perianal, drenagem inicial com seton e otimização da dose SC (120 mg/semana ou 140 mg/2 semanas). Na análise multivariada, exposição prévia a ≥ 1 biológico (OR 0,248; IC95% [0,071-0,861], $p = 0,0243$) foi preditiva de remissão clínica.

No grupo 2, o acompanhamento mediano foi de 53,6 semanas (36,7–67). A taxa de recorrência de DC perianal aos seis meses foi de 3,1%. No total, o infliximabe SC foi descontinuado em 20 (10,4%) pacientes, sendo que oito retornaram para IV. Ocorreram 16 (8,3%) casos de eventos adversos relacionados à dor/reação no local da injeção: quatro pacientes retornaram ao IV, e um interrompeu o infliximabe. Houve cinco casos de infecção e nenhum caso de câncer. Foram observados dois casos de imunização e a concentração sérica mediana de infliximabe foi > 20 (17,1– > 20) $\mu\text{g/l}$.

Os autores concluíram que os resultados eram similares aos relatados na literatura sobre a eficácia do infliximabe IV na DC perianal. A formulação SC parece ser eficaz e segura tanto para DC perianal ativa quanto para a manutenção da remissão em DC perianal inativa.

Vuitton (2024) (45), em sua revisão narrativa, apresentou dados do estudo GETAID. Alguns dados divergem dos resultados informados no resumo de Andre et al. (2024), mesmo sendo a mesma população estudada. No grupo 1, foi relatado que, aos 6 meses, a remissão clínica foi alcançada em 29 (44,6%) pacientes e 57 (87,7%) apresentavam resposta clínica. Remissão ou resposta por ressonância magnética foi alcançada em 21/29 (72,4%) pacientes; dos 35 pacientes que apresentavam setons no início do tratamento, nove (26,5%) foram retirados durante o acompanhamento. A mediana dos níveis séricos de infliximabe durante o acompanhamento foi >20 (15,6–20) $\mu\text{g/ml}$, e apenas três pacientes apresentavam anticorpos anti-infliximabe. No grupo 2, durante o acompanhamento, 7/117 pacientes apresentaram recorrência de DC perianal, incluindo quatro necessitando de tratamento cirúrgico. A probabilidade de sobrevida livre de recorrência foi de 98%, 95% e 92%, respectivamente, aos 3 meses, 6 meses e 12 meses. Neste grupo, o nível sérico médio de infliximabe foi >20 $\mu\text{g/ml}$ e nenhum paciente apresentou anticorpos detectáveis.

Em toda a coorte, ocorreram 39 EAs em 34 pacientes, levando a seis descontinuações do tratamento. Dezesesseis casos (8% dos pacientes) de EAs foram associados à injeção SC com dor ou reação no local da injeção, levando a dois retornos à forma IV e uma descontinuação do tratamento. Infecções não graves ocorreram em 5 pacientes (transporte nasal persistente de *S. Aureus*, foliculite, febre, infecção pulmonar e uma infecção não especificada). Lesões cutâneas psoriasiformes paradoxais ocorreram em 7 pacientes. O autor conclui que os dados de vida real em pacientes com DC perianal, e em particular a coorte GETAID, confirmam a eficácia e segurança do infliximabe SC.

15.3.1 Risco de viés da evidência adicional

A avaliação do risco viés do estudo utilizou a ferramenta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions* (Robins I). Para cada um dos sete domínios avaliados, a ferramenta atribui características que qualificam o estudo como risco de viés baixo, moderado, sério ou crítico. O estudo avaliado (Smith et al., 2022) (43) apresentou sério risco de viés,

conforme demonstrado na Figura 7. Os estudos de Andre et al. (2024) (44) e Vuitton (2024) (45) não foram avaliados por se tratar de um resumo científico e de uma revisão narrativa, respectivamente.

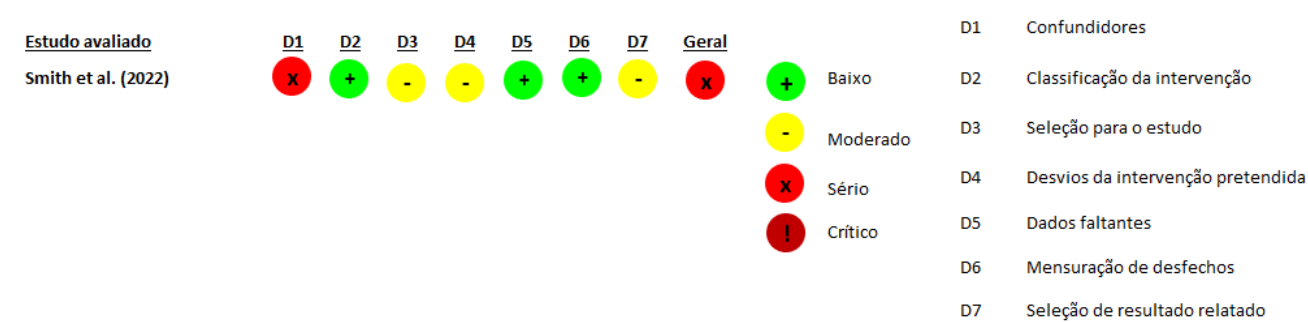


Figura 7. Avaliação do risco de viés da evidência adicional

15.4 Recomendações de outras agências de ATS no mundo para as informações adicionais

Foi conduzida busca nas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), utilizando como termo para a busca “infiximab”, com foco na subpopulação estabelecida na PICO. Os resultados obtidos para cada agência são apresentados a seguir.

A agência *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, aprovou o uso do infiximabe subcutâneo em julho de 2020 para colite ulcerativa, espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase e DC, incluindo a população com DC perianal.

A *Canada’s Drug Agency – l’Agence des Médicaments du Canada* (CDA-AMC), do Canadá, também aprovou o uso do infiximabe, na modalidade de reembolso em abril de 2024, apenas para o tratamento de manutenção em adultos com DC moderadamente a gravemente ativa que tiveram resposta inadequada ou foram intolerantes à terapia convencional, devendo ser utilizado como terapia de manutenção após o término de um período de indução com infiximabe intravenoso.

A *Haute Autorité de Santé* (HAS), da França, emitiu em setembro de 2024, aprovação do infiximabe SC para o tratamento da DC fistulizante ativa em pacientes adultos que não apresentam resposta ao tratamento convencional apropriado e bem conduzido (incluindo antibióticos, drenagem e terapia imunossupressora). Na *Pharmaceutical Benefits Scheme* (PBS), da Austrália, há autorização de uso para DC grave direcionada a população maior que 18 anos e para DC fistulizante.

Não foram encontradas recomendações específicas na *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA), do Japão; *Swedish Council on Health Technology Assessment*, da Suécia; *Scottish Medicines Consortium* (SMC), da Escócia; na

Federal Joint Committee (Gemeinsame Bundesausschuss, G-BA) e Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), da Alemanha, sobre infliximabe SC.

Com relação às diretrizes de sociedades médicas, o guideline da *European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO)* recomenda uso de infliximabe para a indução e manutenção da remissão em fístulas perianais complexas na DC. A diretriz não especifica a via de administração do infliximabe, apenas destaca que dados de estudos retrospectivos sugerem que a cicatrização das fístulas é mais provável em pacientes com níveis mais elevados de infliximabe (46).

15.5 Monitoramento do Horizonte Tecnológico para as informações adicionais

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para o tratamento da doença de Crohn perianal em tratamento de manutenção e risco aumentado de cirurgia. A busca foi realizada em 15 de maio de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: cid10 K50.0 (doença de crohn do intestino delgado); K50.1 (doença de crohn do intestino grosso; K50.9 (doença de crohn de localização não especificada); K50 (doença de crohn [enterite regional]), fases de estudo 3,4 (47).
- (2) ClinicalTrials: *Crohns Disease | subcutaneous | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 3, 4 | Primary completion on or after 01/01/2020* (48).
- (3) Cortellis: *Current Development Status (Indication (Crohn's disease) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical)* (49).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos cinco anos 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 (50, 51, 52). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (53, 54).

Foram excluídas as tecnologias constantes no PCDT vigente da portaria conjunta nº 14, de 28 de novembro de 2017 (adalimumabe, certolizumab pegol, mesalazina, metotrexato, vedolizumabe IV).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se duas tecnologias para compor o esquema terapêutico da doença de Crohn perianal em tratamento de manutenção e risco aumentado de cirurgia (Quadro 13).

Quadro 13. Medicamentos potenciais para o tratamento da doença de Crohn perianal em tratamento de manutenção e risco aumentado de cirurgia.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Ustequinumabe (Stelara®)	Antagonista do receptor de IL-12; Antagonista de IL-23	SC	Fase 3 ^a (9)	Registro para doença de Crohn Anvisa (2017) EMA (2017) FDA (2017)	Recomendação para doença de Crohn NICE (2017) CDA (2017)
Guselcumabe (Tremfya®)	Inibidor de Interleucina 23A	SC	Fase 3 ^{a,b} (10, 11)	Anvisa (2025) EMA (2025) FDA (2025)	CDA (2025-pedido sendo avaliado)

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em Maio de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada's Drug Agency; SC – subcutânea.

^a Ativo, não recrutando.

^b Recrutando

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal, sendo desenvolvido nas formas farmacêuticas IV e SC para DC moderada a grave. O estudo NCT04496063 de fase 4, está ativo sem recrutamento e tem como critério de inclusão pacientes com fistula perianal. Sua finalização está prevista para o final de 2025. O medicamento tem registro nas agências sanitárias Anvisa, EMA e FDA para outras indicações desde 2009 mas para doença de Crohn desde 2017. O medicamento está recomendado no NICE e CDA desde 2017 para adultos sob condições clínicas de não resposta ou intolerância a tratamento biológico anterior ou quando inibidores do fator de necrose tumoral não são adequados (58,59). Existem ensaios clínicos em desenvolvimento com o ustequinumabe SC biossimilar (60) e o medicamento (WEZENLA®) já possui registro na Anvisa, EMA e FDA para doença de Crohn. Apesar das datas do registro deste medicamento ultrapassarem os limites dos critérios de elegibilidade para seleção de tecnologias, optou-se por incluí-lo devido ao baixo número de tecnologias identificadas e por ser a condição de doença de Crohn perianal um dos critérios de inclusão do ensaio clínico.

Guselcumabe é um anticorpo monoclonal sendo desenvolvido nas formas IV e SC para doença de Crohn moderada a grave e que apresentaram intolerância demonstrada ou resposta inadequada à terapia convencional ou biológica. No momento, existem dois ensaios clínicos de fase 2 e 3 em andamento nas etapas de recrutamento e ativo sem recrutamento, com finalização prevista entre 2027 (NCT05347095) e 2030 (NCT03466411). O medicamento teve seu registro concedido para DC na Anvisa, EMA e FDA em 2025. No CDA há uma avaliação de recomendação em andamento para DC.

Foi detectado no horizonte o infliximabe SC biossimilar, que está em fase 3 de pesquisa, com status de recrutamento ativo e finalização prevista para 2025 (61); e possui registro nas agências sanitárias Anvisa, EMA e FDA.

Foram calculados o custo anual para um paciente adulto com o preço CMED PMVG 18% (publicação 09/05/2025) para os medicamentos Ustequinumabe (Stelara®) e Guselcumabe (Tremfya®) (Tabela 9).

Tabela 9. Custo anual dos medicamentos no horizonte tecnológico com registro na Anvisa para a condição do tratamento da doença de Crohn.

Medicamento	Posologia	Preço PMVG 18% publicada 09/05/2025	Custo Anual	Custo Anual Total
Ustequinumabe (Stelara®) IV – Frasco Ampola 130 mg	Indução: 390 mg IV (total = 3 Frasco Ampola)	R\$ 38.473,05	R\$ 118.420,05	R\$ 227.730,81
Ustequinumabe (Stelara®) SC – 90 mg- seringa preenchida	Manutenção: Tratamento SC na semana 8 após dose IV e depois administração a cada 12 semanas 1ª dose: semana 8; 2ª dose: semana 20; 3ª dose: semana 32; 4ª dose: semana 44 (total = 4 seringas)	R\$ 26.635,17	R\$ 109.310,76	
Guselcumabe (Tremfya®) 200 mg – 2ml caneta preenchida SC	Indução: 400 mg SC 1ª dose: semana 0; 2ª dose: semana 4; 3ª dose: semana 8; (total = 6 seringas)	R\$ 23.710,46	R\$ 142.262,76	R\$ 201.538,86
Guselcumabe (Tremfya®) 100 mg – 1ml caneta preenchida SC	Manutenção: 100 mg a cada 8 semanas a partir da 16ª semana 1ª dose: semana 16; 2ª dose: semana 24; 3ª dose: semana 32; 4ª dose: semana 40; 5ª dose: semana 48; (total = 5 seringas)	R\$ 11.855,22	R\$ 59.276,10	

15.6 População estimada para as informações adicionais

Estima-se um total de 2537 indivíduos com DC perianal no primeiro ano e 3186 no quinto ano por demanda epidemiológica, como pode ser visto no quadro 14. Esse dado foi obtido a partir da população com DC definida no impacto orçamentário do presente relatório e a prevalência de doença perianal em pacientes com DC, estimada em 18,7% (62). E por demanda aferida estima-se 2170 indivíduos com DC perianal no primeiro ano e 2726 no quinto ano. Esse dado foi obtido a partir da população com DC definida no impacto orçamentário do presente relatório e os dados da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (SABEIS), que estimou em 16% o percentual de indivíduos com DC em tratamento de fistula perianal complexa com resposta parcial ou perda de resposta ao tratamento anterior no SUS, dentre aqueles em uso de infliximabe.

Quadro 13. População estimada com doença de Crohn (DC) em tratamento de fístula perianal (2024-2028)

Demanda	2024	2025	2026	2027	2028
Aferida ^a	2.170	2.309	2.448	2.587	2.726
Epidemiológica ^b	2.537	2.699	2.861	3.023	3.186

^a Dados da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (SABEIS) em anexo; ^b Dados de uma evidência (83) que aponta a prevalência de doença perianal em pacientes com DC.

15.7 Considerações finais das informações adicionais

A análise evidenciou a relevância de se considerar o infliximabe SC como uma alternativa viável no tratamento da DC perianal. A busca por literatura relevante resultou em um número significativo de publicações; no entanto, nenhuma delas se enquadrava nos critérios de elegibilidade estabelecidos. No entanto, três publicações abordaram diretamente o uso de infliximabe SC em pacientes com DC perianal.

As evidências adicionais analisadas sugerem que o infliximabe SC pode ser uma opção eficaz e segura para o tratamento da DC perianal, com indicação de persistência do tratamento e baixa taxa de reversão para infliximabe IV. Os achados apontam que o infliximabe SC pode representar uma alternativa terapêutica, com potenciais benefícios tanto na fase ativa da doença quanto na manutenção da remissão clínica.

Entretanto, é fundamental destacar que as evidências disponíveis são limitadas e incertas. A impossibilidade de avaliar a qualidade das evidências compromete a confiabilidade das conclusões, reforçando a necessidade de estudos mais robustos e bem delineados para embasar recomendações clínicas mais consistentes.

15.8 Discussão da Conitec na apreciação preliminar das informações adicionais

Na 139ª Reunião Ordinária da Conitec foi discutida a avaliação do infliximabe SC para uma subpopulação de pacientes com DC perianal. A tecnologia havia sido recomendada de forma favorável na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, entretanto, os membros indicaram que o PCDT deveria definir os critérios para o uso do infliximabe SC na fase de manutenção. Contudo, o Secretário da SECTICS solicitou que o tema fosse reapreciado, a fim de estabelecer com maior precisão essa população específica.

Durante a reunião, o comitê revisou as evidências apresentadas, que evidenciaram os benefícios do infliximabe subcutâneo para pacientes com DC perianal, em tratamento de manutenção, e com risco aumentado de necessidade de intervenção cirúrgica. A proposta foi de que o medicamento fosse utilizado prioritariamente para pacientes que apresentavam fístula perianal, uma manifestação grave da doença, visto que além de melhorar o acesso ao tratamento, oferecia uma alternativa de aplicação domiciliar, reduzindo a sobrecarga nos centros de infusão do SUS.

A decisão de restringir a incorporação do infliximabe SC a pacientes com fístula perianal foi um ponto central na reunião, com o objetivo de garantir uma utilização mais controlada e sustentável. Os especialistas presentes reforçaram a eficácia do infliximabe SC para essa subpopulação específica, destacando os benefícios em termos de estabilidade dos níveis séricos e redução do risco de imunogenicidade. Também foi discutida a dificuldade de acesso à terapia intravenosa, agravada pela escassez de locais capacitados e pela desistência do fornecedor anterior em oferecer terapia assistida. Em resposta, foi informado que o Ministério da Saúde deverá publicar uma resolução para regulamentar a rede de infusão.

Por fim, destacou-se a importância da recomendação do infliximabe subcutâneo ser formalizada no PCDT, com a inclusão de critérios claros para a indicação e a restrição do uso. O Comitê concluiu que, por tratar de um novo subgrupo, a demanda deverá ser encaminhada a consulta pública e, com base nas evidências apresentadas, a recomendação favorável à incorporação do infliximabe subcutâneo para essa subpopulação específica de pacientes com DC perianal deveria ser mantida.

15.9 Recomendação preliminar da Conitec para informações adicionais

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 139ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 04 de abril de 2025, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação do infliximabe SC para tratamento de pacientes adultos com DC perianal em manutenção e com alto risco de cirurgia. Para essa recomendação, o Comitê manteve a recomendação favorável à incorporação do infliximabe subcutâneo para pacientes adultos com DC perianal, especificamente aqueles com fístula perianal e em fase de manutenção, devido à gravidade da manifestação, aos benefícios clínicos demonstrados e à possibilidade de aplicação domiciliar, o que pode reduzir a sobrecarga dos centros de infusão do SUS. Ressaltaram que a restrição a essa subpopulação visa garantir o uso controlado e sustentável da tecnologia, sendo necessária a inclusão de critérios no PCDT.

16. 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. Aniwan S, Park SH, Loftus E V. Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Crohn's Disease. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2017 Sep;46(3):463–80.
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, Kupčinskis 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–
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 (infiximabe) [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://bvsms.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 (infiximab 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. *Biomedicine*. 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 infiximab in real world IBD cohort. *J Crohn’s Colitis*. 2023 Jan 30;17(Suppl 1):i741–3.
42. Ministério da Saúde (BR). 128ª Reunião da Conitec dia 10/04/2024 - Comitê de Medicamentos - Manhã [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2024 [acesso em 19 jan. 2025]. Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=G5cE_6tLwjM
43. Smith PJ, Park W, Yoo DH, Kim HJ, Smolen JS, Burmester GR, et al. Efficacy and safety of elective switching from intravenous to subcutaneous infiximab [CT-P13]: a multicentre cohort study. *J Crohns Colitis*. 2022 Sep 8;16(9):1436–46.
44. André M, Kirchgessner J, Laharie D, et al. 1176 Effectiveness and safety of subcutaneous infiximab in perianal Crohn’s disease: A multicentre cohort study. *J Crohns Colitis*. 2024 Jan;18(Suppl 1):i1587.
45. Vuitton L. Infliximab sous-cutané et localisations anopérinéales: quels résultats? *Hepatogastroenterol Oncol Dig*. 2024;31:24–8.

46. Adamina M, Minozzi S, Warusavitarne J, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2024;18:1556–1582.
47. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=D50&fasesEstudo=3,4,12,10>
48. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?term=Parkinson%E2%80%99s%20Disease%20Dementia&aggFilters=phase:4%203,status:act%20com%20not%20rec>
49. Clarivate Analytics, Cortellis. "Drug Report" [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
50. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
51. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
52. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
53. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
54. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
55. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04496063>.
56. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03466411>.
57. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05347095>.
58. Nice - National Institute for Health and Care Excellence. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta456/chapter/1-Recommendations>.
59. CDA - Canada's Drug Agency. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/ustekinumab-1>.
60. Cortellis. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/qsearch/ustekinumab%20biosimilar?indexBased=true&searchCategory=ALL&isBreadCrumb=true>
61. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06274294>.
62. Tsai L, McCurdy JD, Ma C, Jairath V, Singh S. Epidemiology and Natural History of Perianal Crohn's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population-Based Cohorts. *Inflamm Bowel Dis*. 2022 Oct;28(10):1477–1484.

Anexos

Quadro 14. Estratégia de busca nas plataformas consultadas utilizada na seção de informações adicionais sobre a população específica

Base de dados	Estratégia de busca	Nº de publicações
Cochrane Library	<p>#1 MeSH descriptor: [Crohn Disease] explode all trees</p> <p>#2 Enteritis</p> <p>#3 Granulomatous</p> <p>#4 Granulomatous Enteritis</p> <p>#5 Enteritis, Regional</p> <p>#6 Ileitis, Regional</p> <p>#7 Ileitis, Terminal</p> <p>#8 Regional Ileitis</p> <p>#9 Terminal Ileitis</p> <p>#10 Regional Ileitides</p> <p>#11 Regional Enteritis</p> <p>#12 Inflammatory Bowel Disease</p> <p>#13 Crohn's Disease</p> <p>#14 Crohns Disease</p> <p>#15 Crohn's Enteritis</p> <p>#16 Colitis, Granulomatous</p> <p>#17 Granulomatous Colitis</p> <p>#18 Ileocolitis</p> <p>#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</p> <p>#20 MeSH descriptor: [Infliximab] explode all trees</p> <p>#21 Remicade</p> <p>#22 Infliximab-dyyb</p> <p>#23 Infliximab dyyb</p> <p>#24 Inflectra</p> <p>#25 Renflexis</p> <p>#26 Monoclonal Antibody cA2</p> <p>#27 cA2, Monoclonal Antibody</p> <p>#28 Antibody cA2, Monoclonal</p> <p>#29 MAb cA2</p> <p>#30 Infliximab abda</p> <p>#31 Infliximab-abda</p> <p>#32 #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31</p> <p>#33 #19 AND #32</p>	417
MEDLINE Pubmed	<p>via</p> <p>((((((((((((((("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, 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-</p>	3930

	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))	54
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 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) OR [preprint]/lim #4 'article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4	2783

Quadro 15. Caracterização dos estudos excluídos para seção de informações adicionais sobre a população específica

Autores, ano	Título	Motivo de exclusão
Han et al., 2023	Comparative efficacy and safety of combination therapy with infliximab for Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis.	Texto completo não encontrado
Tanaka et al., 2010	Clinical advantages of combined seton placement and infliximab maintenance therapy for perianal fistulizing Crohn's disease: when and how were the seton drains removed?	Texto completo não encontrado
Gojdičova et al., 2024	Efficacy and safety of switching from intravenous to subcutaneous CTP-13 treatment in IBD patients – a one-year retrospective study from large Slovak IBD centre	Texto completo não encontrado
Sands et al., 2005	A Study of the Safety and Efficacy of Infliximab (Remicade) in Subjects With Fistulizing Crohn's Disease	Texto completo não encontrado
Vuitton et al., 2024	Subcutaneous infliximab and anoperineal localizations: what are the results?	Delineamento divergentes da PICO
Kotze et al., 2014	Perianal complete remission with combined therapy (seton placement and anti-tnf agents) in crohn's disease: a Brazilian multicenter observational study	Intervenção divergente da PICO
Santos, 2014	Comparison between infliximab and adalimumab in the treatment of perianal fistulas in Crohn's disease	Intervenção divergente da PICO
Kotze et al., 2013	Comparative analysis of adverse events between infliximab and adalimumab in Crohn's disease management: a Brazilian single-centre experience	Intervenção e população divergentes da PICO

Chahal et al., 2023	Network meta-analysis: efficacy and safety of treatments for fistulising Crohn's disease	Intervenção e delineamento divergentes da PICO
Liu et al., 2021	Anti-TNF α agents in preventing the postoperative recurrence of Crohn's disease: Do they still play a role in the biological era?	População divergente da PICO
Huang et al., 2018	A Meta-Analysis of Efficacy and Safety of Infliximab for Prevention of Postoperative Recurrence in Patients with Crohn's Disease	População divergente da PICO
Doecke et al., 2017	Infliximab vs. adalimumab in Crohn's disease: results from 327 patients in an Australian and New Zealand observational cohort study	Intervenção divergente da PICO
Shehab et al., 2023	Comparative Efficacy of Biologic Therapies for Inducing Response and Remission in Fistulizing Crohn's Disease: Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	Intervenção divergente da PICO
Zhu et al., 2022	Combined therapy with early initiation of infliximab following drainage of perianal fistulising Crohn's disease: a retrospective cohort study	Intervenção divergente da PICO e sem comparador
Antakia et al., 2013	Combined modality treatment for complex fistulating perianal Crohn's disease	Estudo sem comparador
Erős et al., 2019	Anti-TNF α agents are the best choice in preventing postoperative Crohn's disease: A meta-analysis	População divergente da PICO
Rasul et al., 2004	Clinical and radiological responses after infliximab treatment for perianal fistulizing Crohn's disease	Intervenção divergente da PICO e sem comparador
Davidov et al., 2017	Association of Induction Infliximab Levels With Clinical Response in Perianal Crohn's Disease	Intervenção divergente da PICO e sem comparador
Peyrin-Biroulet et al., 2024	Comparative efficacy and safety of subcutaneous infliximab and vedolizumab in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis included in n randomised controlled trials	Comparador divergente da PICO
Peyrin-Biroulet et al., 2024	Comparative Efficacy of Subcutaneous and Intravenous Infliximab and Vedolizumab for Maintenance Treatment of TNF-naïve Adult Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis	População divergente da PICO
Smith et al., 2022	Efficacy and Safety of Elective Switching from Intravenous to Subcutaneous Infliximab [CT-P13]: A Multicentre Cohort Study	Estudo sem comparador
Guidi et al., 2008	Combined therapy with infliximab and seton drainage for perianal fistulizing Crohn's disease with anal endosonographic monitoring: a single-centre experience	Intervenção divergente da PICO
Riis et al., 2012	Clinical experience with infliximab and adalimumab in a single-center cohort of patients with Crohn's disease	Intervenção divergente da PICO
Buisson et al., 2023	Effectiveness of Switching From Intravenous to Subcutaneous Infliximab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases: the REMSWITCH Study	População divergente da PICO
Schreiber et al., 2024	Switching from intravenous to subcutaneous infliximab maintenance therapy in inflammatory bowel disease: post hoc longitudinal analysis of a randomized trial	População divergente da PICO

Estimativa da população com DC perianal por demanda aferida (dados SABEIS)

MÉTODO

Este estudo utilizou dados administrativos nacionais de dispensação extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (SABEIS), abrangendo o período de 2018 a 2025. Para esta análise, foram considerados os dados atualizados até dezembro de 2024.

A SABEIS consolida dados abertos do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA/SUS), integrando seus subsistemas para obter registros individualizados e anonimizados dos procedimentos registrados na Autorização de Procedimentos Ambulatoriais (APAC).

Foram incluídos todos os usuários com registros de tratamento para doença de Crohn com os medicamentos adalimumabe e infliximabe, conforme os códigos SIGTAP, e cuja Classificação Internacional de Doenças (CID-10) foi K50.0, K50.1 ou K50.8. Foram excluídos os registros sem identificação criptografada do usuário ou que não apresentavam quantidade aprovada do procedimento.

Para identificar o número de usuários em tratamento para fístula perianal complexa com resposta parcial ou perda de resposta ao tratamento anterior, foram seguidas as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Doença de Crohn. Como critério para a identificação desses pacientes, foi avaliado o peso dos pacientes tratados com infliximabe. No entanto, como o preenchimento dessa informação era de apenas 6%, considerou-se a mediana do peso (68 kg) e os quartis primeiro (58 kg) e terceiro (79 kg). Assim, foram classificados como elegíveis os pacientes com doença de Crohn que utilizaram mais de seis frascos de infliximabe, pois, conforme o PCDT, em caso de perda de resposta, a dose deve ser aumentada para 10 mg/kg a cada oito semanas a partir da semana 22 de tratamento.

Para o adalimumabe, considerou-se o uso de cinco a seis frascos, seguindo a recomendação do PCDT de que, em caso de resposta parcial ou perda de resposta, o intervalo de administração deve ser reduzido para 40 mg semanais. No entanto, essa é a mesma dosagem recomendada para pacientes com ou sem fístula, tornando impossível a separação precisa desse grupo.

RESULTADOS

Foi avaliada a quantidade de usuários em tratamento com adalimumabe e infliximabe para doença de Crohn no SUS, independentemente da presença de fístula perianal complexa. A Tabela 1 apresenta a distribuição anual dos pacientes tratados.

Tabela 1. Quantidade de usuários com doença de Crohn no SUS, por ano e tratamento.

Ano	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Em uso de adalimumabe ou infliximabe*	18.336	19.639	20.767	22.622	23.410	24.263
Em uso de infliximabe	9.033	9.818	10.610	12.193	12.893	13.340

Fonte: Sabeis, 2025

*Inclui usuários sem fístula, pois não é possível separá-los na base de dados.

Com base nos critérios estabelecidos, estimou-se que, entre 2018 e 2023, 14.575 usuários estavam em tratamento para fístula perianal complexa com resposta parcial ou perda de resposta ao tratamento anterior, dos quais 5.540 estavam em uso de infliximabe. A distribuição anual desses pacientes está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2. Quantidade de usuários com doença de Crohn em tratamento fístula perianal complexa com resposta parcial ou perda de resposta ao tratamento anterior no SUS, por ano e tratamento.

Ano	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Em uso de adalimumabe ou infliximabe*	2.883	4.114	4.430	5.427	5.726	6.182
Em uso de infliximabe	113	195	1.321	2.064	2.035	2.148

Fonte: Sabeis, 2025

*Inclui usuários sem fístula, pois não é possível separá-los na base de dados.

Foi também avaliado o percentual de usuários com fístula dentre aqueles tratados. A Tabela 3 apresenta esses percentuais, sendo que o observado para infliximabe (grupo exclusivamente com fístula) está em consonância com a literatura.

Tabela 3. Percentual da quantidade de pessoas que tem fístula dentre as que fizeram o tratamento.

Ano	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Em uso de adalimumabe ou infliximabe*	16%	21%	21%	24%	24%	25%
Em uso de infliximabe	1%	2%	12%	17%	16%	16%

Fonte: Sabeis, 2025

*Inclui usuários sem fístula, pois não é possível separá-los na base de dados.

LIMITAÇÕES DA ANÁLISE

As principais limitações desta análise incluem:

- A utilização de um peso de referência pode superestimar ou subestimar a população de pacientes com fístula tratados com infliximabe no SUS.
- Para o grupo em uso de adalimumabe, não foi possível distinguir quais pacientes possuíam fístula perianal complexa, levando à possível superestimação do número de pacientes nessa categoria.

Apesar dessas limitações, a análise fornece uma estimativa relevante da população que podem necessitar de ajustes no tratamento dentro do SUS.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136