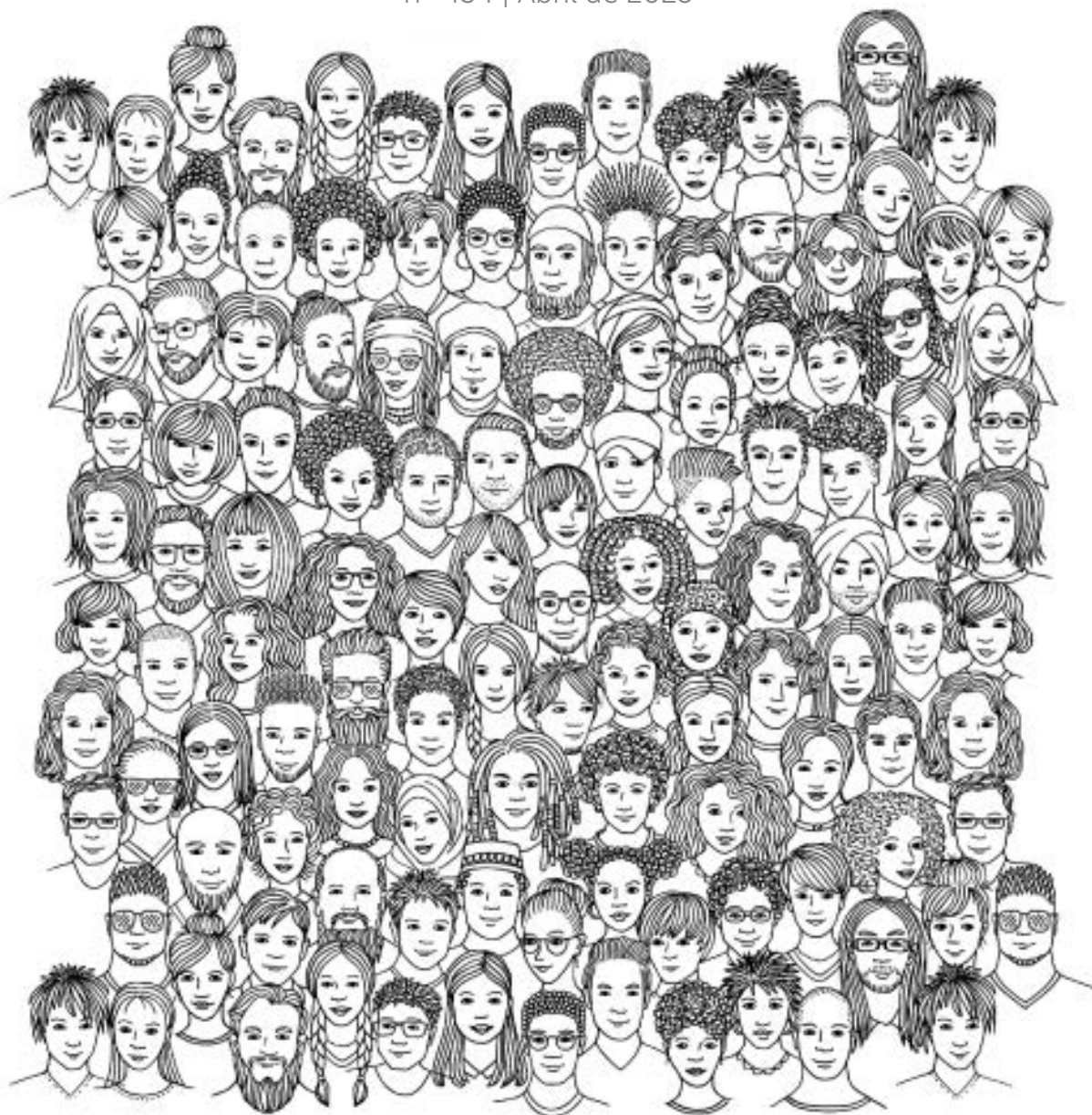




RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

CLORIDRATO DE FINGOLIMODE

para o tratamento de primeira linha de pacientes com Esclerose Múltipla Remitente
Recorrente (EMRR), de baixa e moderada atividade, em troca entre os medicamentos
de primeira linha ou naïve

2025 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 do Ministério da Saúde. Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Laura Mendes Ribeiro

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

CLORIDRATO DE FINGOLIMODE

para o tratamento de primeira linha de pacientes com Esclerose Múltipla Remitente Recorrente (EMRR), de baixa e moderada atividade, em troca entre os medicamentos de primeira linha ou naïve

Indicação em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 07/05/2025 para o infliximabe (Remsima ®):

Artrite Reumatoide

- redução de sinais e sintomas;
- prevenção de lesão articular estrutural (erosões e estreitamento do espaço articular);
- melhora na função física; em pacientes com doença ativa já tratados com metotrexato (artrite reumatoide estabelecida) e com doença ativa ainda não tratados com metotrexato (artrite reumatoide inicial).

Espondilite Anquilosante

- redução dos sinais e sintomas;
- melhora na função física; em pacientes com doença ativa.

Artrite Psoriásica

Tratamento da artrite psoriásica ativa e progressiva em adultos, que tiveram resposta inadequada às drogas modificadoras da doença (DMARDs). Deve ser administrado:

- em associação com metotrexato;
- ou em monoterapia em pacientes que demonstraram intolerância ao metotrexato ou aqueles para os quais o metotrexato é contraindicado. O infliximabe demonstrou melhorar a função física e inibir a progressão da lesão estrutural da artrite ativa, de acordo com a avaliação de radiografias dos pacientes com artrite psoriásica.

Psoríase em placa

- redução dos sinais e sintomas da psoríase em placa;
- melhora na qualidade de vida; no tratamento de pacientes adultos com psoríase em placa grave candidatos à terapia sistêmica, e para aqueles com psoríase moderada em que a fototerapia é inadequada ou imprópria.

Doença de Crohn para uso adulto e pediátrico

- redução de sinais e sintomas;
- indução e manutenção da remissão clínica;
- indução da cicatrização da mucosa em adultos;
- melhora da qualidade de vida; em pacientes adultos com doença de Crohn de moderada a grave que tiveram uma resposta inadequada às terapias convencionais. A terapia com REMSIMA® permite a redução ou suspensão do uso de corticosteroides pelos pacientes.

Doença de Crohn Fistulizante

- redução no número de fístulas enterocutâneas com drenagem e fístulas retovaginais e manutenção da fístula cicatrizada;
- redução dos sinais e sintomas;
- melhora na qualidade de vida; em pacientes com doença de Crohn fistulizante.

Colite ou Retocolite Ulcerativa adulto e pediátrico

- redução dos sinais e sintomas;
- indução e manutenção de remissão clínica;
- indução e manutenção de cicatrização da mucosa;
- melhora na qualidade de vida em adultos;
- redução ou descontinuação do uso de corticosteroides;
- redução da hospitalização relacionada à colite ou retocolite ulcerativa em adultos;
- redução da incidência de colectomia em adultos; em pacientes com colite ou retocolite ulcerativa ativa com resposta inadequada aos tratamentos convencionais;
- redução da incidência de colectomia em pacientes adultos com colite ou retocolite ulcerativa moderada ou gravemente ativa, refratária a corticosteroides intravenosos.

Indicação proposta pelo demandante para avaliação da Conitec*:

Infliximabe para o tratamento por via subcutânea de pacientes com Doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais

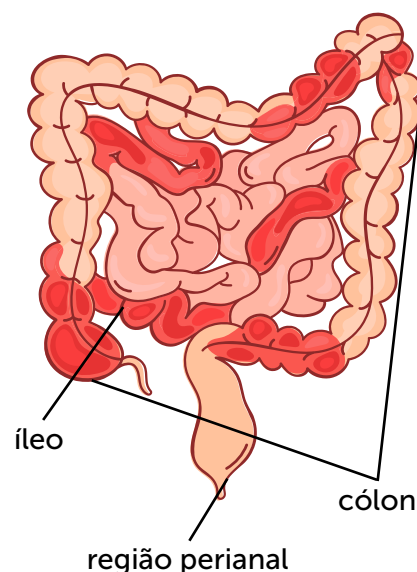
Recomendação inicial da Conitec:

O Comitê de Medicamentos da Conitec recomendou inicialmente a incorporação do infliximabe por via subcutânea para tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn perianal em manutenção e com alto risco de cirurgia.

*De acordo com o §6º do art. 32 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, o pedido de incorporação de uma tecnologia em saúde deve ter indicação específica. Portanto, a Conitec não analisará todas as hipóteses previstas na bula em um mesmo processo.

O que é a Doença de Crohn?

A Doença de Crohn (DC) é uma doença inflamatória intestinal crônica que não tem cura. Sua origem não é totalmente conhecida, mas sabe-se que ela é resultante de uma desregulação do sistema imunológico (sistema de defesa) na mucosa intestinal, que gera lesões ao longo do íleo (parte final do intestino delgado), cólon e região perianal. Os sintomas mais comuns são: diarreia seguida por sangramento, perda de peso, dor abdominal, febre, palidez, caquexia (perda de gordura, massa muscular e massa óssea), massas abdominais palpáveis, fístulas (comunicação entre estruturas do intestino que geram desconforto e podem evoluir para quadros graves e que, em condições normais, não se conectariam) e fissuras perianais (machucados ou pequenas rachaduras ao redor do ânus). Além dessas ocorrências, há também as manifestações extraintestinais que chegam a acometer de 25% a 46 % dos pacientes, tais como complicações musculoesqueléticas, dermatológicas, oftalmológicas, hepatobiliares, vasculares e renais.



Um estudo de revisão que analisou dados epidemiológicos de pesquisas realizadas entre 1950 e 2010, em contexto mundial, verificou que houve um aumento significativo na incidência (ocorrência de novos casos durante um período) da DC. A América do Norte foi a região com maior incidência, com 20,2 novos casos por 100.000 habitantes, seguida da Europa, com 12,7 novos casos por 100 mil habitantes. No Brasil, estudos recentes destacaram que houve uma tendência de aumento da incidência ao longo do tempo, acompanhada, atualmente, de uma maior prevalência (soma dos casos novos e dos casos existentes) da doença quando comparada às últimas décadas. Se em 2012 a prevalência era de 12,6 casos por 100 mil habitantes, em 2020, passou para 33,7 casos por 100 mil habitantes.

O diagnóstico de DC é mais comum durante a adolescência e no adulto jovem, podendo ocorrer, no curso clínico da doença, dois picos, sendo o primeiro entre os 20 e 30 anos e outro em torno dos 50 anos. Por apresentar uma variedade de manifestações clínicas e sintomas semelhantes a outras doenças intestinais, o diagnóstico pode ser difícil. Para identificação da doença, é necessária uma investigação mais profunda, combinando características clínicas com achados em exames endoscópicos, histopatológicos, laboratoriais e de imagem.

A gravidade da DC é medida por meio de uma escala que avalia a atividade da doença e permite classificá-la em três graus: (1) leve; (2) moderada a grave; e, (3) manifestações graves/

fulminantes. Pacientes com a DC leve são tratados ambulatorialmente, apresentam boa tolerância à alimentação e não apresentam desidratação e perda peso superior a 10%. Já os pacientes com DC moderada a grave, podem precisar de atendimento hospitalar e apresentam um estado geral bastante comprometido. Por fim, pacientes com DC graves/ fulminantes necessitam de atendimento hospitalar devido ao agravamento dos sintomas e o insucesso do tratamento ambulatorial.

A DC impacta significativamente na qualidade de vida dos pacientes, principalmente naqueles casos de recidiva da doença, isto é, do retorno dos sintomas quando a doença já estava em remissão. Com isso, é necessário um tratamento a longo prazo, incluindo consultas médicas, exames frequentes, medicamentos, internações e cirurgias. Além disso, por acometer adultos jovens que estão em idade produtiva, esta condição de saúde gera também ausências recorrentes no trabalho e compromete a realização das atividades diárias.

Como os pacientes com DC são tratados no SUS?

O tratamento para DC, no SUS, é norteado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da condição de saúde, publicado em 2017. Seu objetivo é controlar os sintomas, reduzir a hospitalização, a necessidade de cirurgia e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Trata-se de um tratamento complexo que é feito de acordo com a localização da doença, a sua atividade e as complicações no organismo, visando a sua remissão clínica, com melhora da qualidade de vida dos pacientes.

Em geral, de acordo com o PCDT, o tratamento é clínico e cirúrgico. A primeira fase da abordagem medicamentosa é a indução da remissão da doença, isto é, o controle dos sintomas. Em seguida, para os pacientes que alcançaram sucesso nessa primeira etapa, recomenda-se o tratamento de manutenção. Nos casos classificados como DC moderada a grave, podem ser utilizados corticosteroides, azatioprina e metotrexato nas duas fases do tratamento. Porém, quando há contraindicações, falhas ou intolerâncias, recomenda-se a terapia anti-TNF com os medicamentos infliximabe, adalimumabe e certolizumabe pegol. O infliximabe incorporado no SUS para tratamento de DC é o administrado por via intravenosa.

Medicamento analisado: infliximabe

A empresa Celltrion Healthcare solicitou à Conitec a incorporação do infliximabe via subcutânea para o tratamento de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais. Este medicamento foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 2015, na versão intravenosa, para o tratamento de DC e está disponível no SUS. Recentemente, em 2022, foi atualizado o registro do medicamento para

incluir a via de administração subcutânea.

O infliximabe é um anticorpo monoclonal, classificado como anti-TNF (fator de necrose tumoral). Trata-se de uma proteína que circula no sangue e ajuda a identificar e combater organismos invasores, tais como vírus, bactérias e toxinas. Pessoas com DC produzem uma quantidade maior de TNF fazendo com que o sistema imunológico do seu corpo ataque o tecido saudável e cause uma inflamação. O infliximabe age bloqueando essa substância e neutralizando sua atividade biológica com o objetivo reduzir a ação inflamatória.

A avaliação clínica deste medicamento identificou que os pacientes com DC em uso do infliximabe subcutâneo apresentaram resultados similares em relação àqueles que utilizaram a versão via intravenosa, tanto na 22ª e 30ª semana de uso, quanto na 54ª semana de terapia de manutenção, sendo essa uma opção segura e eficaz. Dados semelhantes foram observados em relação aos eventos adversos, não sendo observado diferenças significativas entre esses dois grupos de pacientes. Entretanto, é importante ressaltar que a qualidade das evidências foi considerada baixa.

No estudo econômico, o medicamento em avaliação foi comparado com a sua versão de apresentação via intravenosa, já disponível no SUS, demonstrando que cada ano de manutenção representaria uma economia de recursos adicional de R\$382,98 por paciente. Em relação ao impacto orçamentário, estimou-se uma variação de uma economia de R\$441 milhões a um incremento de custo de R\$383 milhões, isto considerando uma população elegível de aproximadamente 13.565 pacientes em 2024, chegando a 17.036 em 2028. Destaca-se que esta grande diferença nos valores apresentados foi decorrente da grande variação dos custos do tratamento com infliximabe intravenoso.

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 online, 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, alguns pacientes têm dificuldade de conseguir emprego devido às 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 onde 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 seria 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 ser 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.

O vídeo da 124ª Reunião Extraordinária da Comissão com as considerações do representante sobre este tema pode ser acessado [aqui](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação ao SUS do infliximabe para o tratamento, por via subcutânea, de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais. Esse tema foi discutido durante a 124ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 8 e 9 de novembro de 2023. Na ocasião, apesar do Comitê de Medicamentos reconhecer as vantagens de se ter disponível um medicamento administrado por via subcutânea, principalmente no que se refere às questões de acesso à tecnologia, considerou que já está disponível no SUS a versão intravenosa do infliximabe e que há outras opções de medicamentos subcutâneos para a mesma condição de saúde, o que faz com que os pacientes não fiquem desassistidos. Além disso, destacou que há uma parceria de desenvolvimento produtivo (PDP) em fase III para infliximabe. Em relação às questões econômicas, o Comitê não identificou vantagens significativas em comparar as duas vias de administração do medicamento em avaliação e sugeriu que a análise comparasse o infliximabe via subcutâneo com outros medicamentos biológicos administrados via subcutâneos e já incorporados no SUS para a mesma indicação. O Comitê também questionou acerca da ordem da escolha das opções terapêuticas com medicamentos biológicos para a doença de Crohn, considerando que o tratamento com infliximabe tem um custo elevado quando comparado com as outras opções desta classe de medicamento disponível no SUS. Com isso, pontuou-se que o retorno da consulta pública e a participação de um especialista clínico podem fornecer esclarecimentos sobre esses aspectos na reunião de recomendação final.

O assunto esteve disponível na Consulta Pública nº 58, durante 20 dias, no período de 26/12/2023 a 15/01/2024, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Resultado da consulta pública

Foram recebidas 715 contribuições, sendo 292 técnico-científicas e 423 sobre experiência ou opinião. Todas as contribuições técnico-científicas discordaram da recomendação inicial da

Conitec, se posicionando favoráveis à incorporação, ao SUS, do infliximabe para o tratamento, por via subcutânea, de pacientes com DC. Esses participantes destacaram a eficácia e a segurança do medicamento e ressaltaram que se trata de um tratamento menos invasivo, que favorece a autoaplicação e a adesão ao tratamento, além de reduzir tempo de deslocamento e custos com a infusão. Não houve qualquer acréscimo em termos de evidências apresentadas. Em relação às contribuições de experiência e opinião, 98,4% dos participantes se posicionaram favoráveis à incorporação, ao SUS, da tecnologia em avaliação, pontuando os seguintes aspectos: aumento da qualidade de vida; facilidade de uso e maior adesão ao tratamento; necessidade de ampliar as opções terapêuticas no SUS; eficácia e segurança; dificuldade de acesso; economia para o sistema de saúde e para a sociedade e direito à saúde. Aqueles com experiência com a tecnologia em avaliação destacaram que este é menos invasivo, mais prático e reduz o tempo de uso do medicamento, impactando positivamente na sua vida social e na sua produtividade, assim como reduzindo os custos do tratamento.

Recomendação final da Conitec

A 128ª Reunião Ordinária da Conitec foi realizada nos dias 10, 11 e 12 de abril de 2024. No dia 10 de abril de 2024, o Comitê de Medicamentos recomendou a incorporação, ao SUS, do 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 das dúvidas do Comitê de Medicamento, que surgiram na apreciação inicial da tecnologia em avaliação, a apresentação das contribuições da Consulta Pública e a participação da especialista na reunião da Conitec, os membros entenderam que em algumas situações o infliximabe subcutâneo (SC) estaria bem indicado, mesmo não havendo pacientes com doença de Crohn desassistidos de tratamento no SUS, e alteraram a recomendação inicial. Entenderam que esta via de administração do medicamento não substituiria integralmente o infliximabe intravenoso (IV), que, inclusive, deveria estar disponível para aqueles casos de recaída da doença durante uso do infliximabe SC. O especialista pontuou que, na prática clínica, a via SC traria mais benefícios para a fase de manutenção da remissão, isto é, quando os seus principais sinais e sintomas reduziram ou estão ausentes. Com isso, os membros consideraram que para aqueles pacientes que possuem dificuldades de acesso aos centros de infusão do SUS, o infliximabe SC seria uma opção para fase de manutenção, sobretudo para os que responderam adequadamente ao infliximabe IV. Para evitar que houvesse uma possível migração do uso IV para o SC, o que aumentaria o impacto orçamentário, os membros recomendaram que o PCDT defina os critérios para que o infliximabe SC seja utilizado na fase de manutenção.

Informações adicionais do uso de infliximabe SC no tratamento de uma subpopulação de pacientes com doença de Crohn

Na 128ª Reunião Ordinária da Conitec, o Comitê de Medicamentos recomendou a incorporação, ao SUS, do infliximabe para o tratamento por via subcutânea de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais, conforme o Protocolo Clínico do Ministério da Saúde (PCDT). Entretanto, o secretário da SECTICS solicitou a reapreciação do tema pela Comissão, com o objetivo de delimitar os critérios para o uso do infliximabe SC, que havia ficado a cargo do PCDT, pois a ausência desses critérios poderia comprometer a implementação da tecnologia no SUS. Assim, o tema voltou à pauta na 139ª Reunião Ordinária da Conitec para discutir o uso do infliximabe SC em pacientes com DC perianal, considerando que especialistas, na consulta pública, ressaltaram a gravidade dessa condição e a baixa eficácia dos tratamentos disponíveis no SUS, reforçando a necessidade de uma abordagem específica.

A nova busca de evidências mostrou que o infliximabe SC pode ser uma opção viável para pacientes adultos com DC perianal na fase de manutenção do tratamento e com risco aumentado de cirurgia. Nenhum estudo atendeu totalmente aos critérios exigidos, mas três publicações abordaram o uso do infliximabe SC para essa condição. Esses estudos indicaram que o medicamento é eficaz e seguro, com pouca necessidade de mudar a administração para a via intravenosa. Porém, cabe destacar que as evidências disponíveis ainda são limitadas e incertas.

Com estes novos critérios, o número de pessoas beneficiadas com o medicamento foi recalculado. Estima-se que cerca de 2.500 pacientes com DC perianal possam ser atendidos no primeiro ano, aumentando para mais de 3.100 no quinto ano, com base nos dados epidemiológicos. Considerando os dados atuais de uso, o número seria entre 2.170 e 2.700 pacientes no mesmo período.

Recomendação inicial da Conitec para informações adicionais

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação, ao SUS, do infliximabe por via subcutânea para tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn perianal em manutenção e com alto risco de cirurgia. Esse tema foi discutido durante a 139ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 2, 3 e 4 de abril de 2025. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos manteve a recomendação favorável, considerando a gravidade das manifestações da DC, os benefícios clínicos demonstrados e a possibilidade de aplicação domiciliar do medicamento, o que pode

reduzir a sobrecarga dos centros de infusão do SUS. O Comitê também ressaltou que a restrição a essa subpopulação tem como objetivo assegurar um uso mais controlado e sustentável do medicamento, sendo essencial a definição de critérios específicos no PCDT.

O assunto está disponível na Consulta Pública nº 39, durante 20 dias, no período de 30/05/2025 a 18/06/2025, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Clique [aqui](#) para enviar sua contribuição.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).