



Parecer Técnico-Científico: Infiximabe no tratamento por via subcutânea de pacientes com doença de Crohn moderada a grave que tiveram resposta inadequada às terapias convencionais (Consulta Pública CONITEC/SECTICS Nº 39/2025)

Elaborado pela Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro (AGRJ)

Introdução

A Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro (AGRJ) apresenta suas considerações técnicas sobre a Consulta Pública CONITEC/SECTICS nº 39/2025, que propõe a incorporação do infliximabe subcutâneo para tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn perianal em manutenção e com alto risco de cirurgia.

Contextualização

O infliximabe representa um dos pilares fundamentais no tratamento da doença de Crohn moderada a grave, com eficácia amplamente estabelecida tanto na indução quanto na manutenção da remissão. A formulação intravenosa, tradicionalmente administrada em centros especializados, constitui opção terapêutica consolidada no tratamento, com décadas de evidências clínicas consistentes e protocolos bem estabelecidos.

O desenvolvimento da formulação subcutânea do infliximabe representa uma alternativa terapêutica que amplia as opções de administração, oferecendo possibilidades adicionais de tratamento com potencial impacto na organização dos serviços de saúde e no acesso ao cuidado. Esta formulação permite administração domiciliar através de aplicação a cada duas semanas na dose padronizada de 120 mg, preservando a mesma molécula ativa e mantendo o perfil de eficácia terapêutica estabelecido.

A disponibilidade de diferentes vias de administração para o infliximabe proporciona flexibilidade terapêutica, permitindo que a escolha da formulação seja individualizada considerando fatores clínicos, logísticos e preferências do paciente, sempre mantendo como objetivo primário a otimização dos resultados terapêuticos e a continuidade do tratamento.

Evidências Científicas

Estudos Pivotalis e Equivalência Terapêutica

O desenvolvimento da formulação subcutânea baseia-se em evidências científicas consistentes, destacando-se o estudo LIBERTY-CD (Hanauer et al., 2024), ensaio clínico randomizado, placebo-controlado e de fase 3 específico para doença de Crohn, que demonstrou não-inferioridade da administração subcutânea de infliximabe CT-P13 120 mg a cada 2 semanas comparada à formulação intravenosa tradicional. Adicionalmente, o programa LIBERTY incluiu estudo paralelo para colite ulcerativa (LIBERTY-UC), consolidando as evidências para doença inflamatória intestinal.

Evidências de Mundo Real

Dados de mundo real (real-world evidence) confirmam a eficácia e segurança da formulação subcutânea. O estudo português de Ferreira et al. (2024) avaliou 41 pacientes em remissão clínica que realizaram switch da formulação intravenosa para subcutânea, demonstrando concentrações séricas médias significativamente maiores após 6 meses de tratamento subcutâneo ($17,3 \pm 6,6$ vs. $9,1 \pm 5,5$ $\mu\text{g/ml}$, $P < 0,001$), com taxa de persistência de 100% e ausência de desenvolvimento de anticorpos anti-infliximabe. O estudo demonstrou que os pacientes apresentaram 15 vezes maior probabilidade de atingir concentrações séricas superiores a 20 $\mu\text{g/ml}$ após o switch para a formulação subcutânea.

O estudo coreano prospectivo de Hong et al. (2024) acompanhou pacientes por 1 ano, demonstrando maior remissão clínica e bioquímica no grupo subcutâneo, associada a maior proporção de pacientes com concentrações séricas terapêuticas acima de 3 $\mu\text{g/ml}$.

O estudo francês PEREM (Mathieu et al., 2025), maior coorte prospectiva multicêntrica com 426 pacientes, demonstrou persistência de 95,4% em 48 semanas com manutenção de remissão clínica livre de corticoides em 86,9% dos casos. Os níveis séricos médios de infliximabe atingiram 18,0 mg/mL com apenas 0,7% de desenvolvimento de anticorpos neutralizantes.

O estudo Roblin et al. (2024) estabeleceu relação direta entre concentrações séricas mais elevadas do infliximabe subcutâneo e remissão profunda, demonstrando que concentrações superiores a 20 $\mu\text{g/mL}$ estão associadas a maiores taxas de remissão profunda, sugerindo potencial benefício terapêutico desta característica farmacocinética.

Meta-análises e Revisões Sistemáticas

A meta-análise em rede de Peyrin-Biroulet et al. (2024) analisou 13 ensaios clínicos randomizados, demonstrando que o infliximabe subcutâneo 120 mg a cada 2 semanas apresentou a maior razão de chances para remissão clínica durante a manutenção comparado ao placebo na doença de Crohn (OR 5,90; IC 95% 1,90-18,2), com valor SUCRA de 0,91.

A revisão sistemática e meta-análise de Chetwood et al. (2024) consolidou as evidências disponíveis, demonstrando que o infliximabe subcutâneo constitui alternativa segura, custo-efetiva e bem tolerada para alcançar remissão da doença em pacientes com DII, com maior satisfação dos pacientes e benefícios adicionais de economia de custos.

Aceitabilidade pelos Pacientes

O estudo ACCEPT2 (Buisson et al., 2023) avaliou sistematicamente a aceitabilidade de diferentes regimes terapêuticos em 1.779 pacientes com doença inflamatória intestinal na França, demonstrando que as formulações subcutâneas apresentam alta aceitabilidade, especialmente entre pacientes com experiência prévia em biológicos intravenosos.

Segurança em Doença Perianal

Dados específicos do estudo REMSWITCH em doença perianal (Wils et al., 2025) analisaram 40 pacientes com doença de Crohn que tinham histórico de lesões perianais no passado e realizaram switch de infliximabe intravenoso para subcutâneo. Durante os primeiros 18 meses de acompanhamento após a mudança de formulação, nenhum paciente desenvolveu novas lesões perianais. Posteriormente, apenas um paciente (2,5%) apresentou recidiva perianal aos 25 meses, que respondeu adequadamente à intensificação da dose subcutânea, confirmando a segurança e viabilidade da formulação subcutânea neste contexto específico.

Posicionamento dos Consensos Nacionais e Internacionais

Consensos Internacionais

As diretrizes da American Gastroenterological Association (AGA) (Feuerstein et al., 2021) estabelecem o infliximabe como terapia de primeira linha para doença de Crohn fistulizante perianal, com base em evidências de qualidade moderada a alta. O guideline recomenda que o infliximabe seja considerado para pacientes com fístulas perianais complexas, enfatizando sua eficácia superior comparada a outras opções terapêuticas.

O American College of Gastroenterology (ACG) (Lichtenstein et al., 2018) recomenda o infliximabe para pacientes com doença de Crohn moderada a grave, incluindo manifestações perianais, como parte do arsenal terapêutico de primeira linha. O consenso destaca a importância da drenagem adequada de abscessos antes do início da terapia anti-TNF.

As diretrizes da European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) (Torres et al., 2020) estabelecem recomendação forte para o uso de infliximabe na indução e manutenção da remissão em fístulas perianais complexas na doença de Crohn, reconhecendo seu papel fundamental no manejo desta manifestação específica.

Consenso Nacional

A Organização Brasileira de Doença de Crohn e Colite (GEDIIB), em seu Segundo Consenso Brasileiro sobre o Manejo da Doença de Crohn em Adultos (Imbrizi et al., 2022), posiciona

o infliximabe como agente anti-TNF de primeira escolha para doença perianal fistulizante, recomendando sua utilização após drenagem adequada de abscessos. O consenso brasileiro reconhece especificamente a eficácia do infliximabe em fístulas perianais complexas, com recomendação de 100% de concordância entre os especialistas para seu uso nesta indicação.

Posicionamento da AGRJ

A Associação de Gastroenterologia do Rio de Janeiro manifesta concordância parcial com a proposta da consulta pública atual. Reconhecemos o benefício inequívoco da formulação subcutânea para a população específica contemplada - pacientes adultos com doença de Crohn perianal em manutenção e com alto risco de cirurgia. Entretanto, nossa análise técnica indica que todos os pacientes com doença de Crohn e indicação ao infliximabe poderiam potencialmente se beneficiar desta tecnologia, não se limitando exclusivamente à subpopulação proposta.

A formulação subcutânea do infliximabe oferece vantagens logísticas, permitindo administração domiciliar, maior autonomia do paciente com redução da dependência de centros de infusão, mantendo a eficácia com equivalência terapêutica demonstrada em estudos clínicos.

Nossa concordância parcial fundamenta-se no entendimento de que, embora a população definida na consulta pública certamente se beneficiará da tecnologia, as evidências científicas demonstram que a formulação subcutânea oferece vantagens que se estendem além desta subpopulação específica. A administração subcutânea representa uma alternativa que pode beneficiar todos os pacientes com indicação ao infliximabe, considerando tanto aspectos de conveniência quanto logísticos, incluindo os pacientes de Retocolite Ulcerativa que pelos mesmos motivos deveriam ter sido incluídos em consulta pública.

Esta formulação é particularmente relevante para pacientes que residem em áreas geograficamente distantes de centros de infusão ou em regiões que não dispõem da infraestrutura necessária com centros de infusão de referência, nas quais o deslocamento ou a ausência de serviços especializados representa uma barreira significativa ao acesso ao tratamento. Adicionalmente, a capacidade do infliximabe subcutâneo de manter-se estável por até 28 dias em temperatura ambiente facilita significativamente o transporte e armazenamento pelos pacientes, especialmente aqueles que percorrem longas distâncias entre o local de dispensação e suas residências, ou que residem em áreas com infraestrutura limitada de refrigeração. A realidade brasileira, com suas dimensões continentais e disparidades regionais na distribuição de serviços especializados, torna esta consideração especialmente pertinente.

Com base nas evidências disponíveis, identificam-se como potenciais beneficiários da formulação subcutânea, incluindo, mas não se limitando a:

- Pacientes em manutenção após indução bem-sucedida com infliximabe intravenoso;

- Casos com dificuldades de acesso venoso ou complicações relacionadas à infusão;
- Situações em que a logística de deslocamento representa barreira ao tratamento;
- Pacientes residentes em áreas sem infraestrutura adequada para centros de infusão.

Considerações Finais

Nossa posição de concordância parcial reflete o reconhecimento de que, embora a incorporação proposta represente um avanço importante para a subpopulação definida, existe potencial para que um espectro mais amplo de pacientes com doença de Crohn se beneficie desta tecnologia. As evidências científicas apresentadas sustentam não apenas a eficácia e segurança para a população específica, mas também para todos os pacientes com indicação ao infliximabe.

A consulta pública representa uma oportunidade importante para alinhar as necessidades clínicas reais da população brasileira com doença de Crohn às opções terapêuticas disponibilizadas pelo sistema de saúde. Assim, consideramos não apenas a eficácia e segurança da formulação subcutânea, amplamente demonstradas pela literatura científica, mas também seu potencial para ampliar o acesso ao tratamento em um país com as características geográficas e socioeconômicas do Brasil.

Entendemos que a avaliação deve contemplar tanto os aspectos farmacológicos e clínicos quanto as realidades assistenciais brasileiras, sempre pautada em evidências científicas sólidas e na busca pela melhor assistência possível aos pacientes com doença de Crohn. Nossa contribuição técnica visa subsidiar uma decisão que considere não apenas o benefício para a população específica proposta, mas também o potencial de impacto positivo mais amplo desta tecnologia no cuidado a estes pacientes.

Como especialistas em gastroenterologia, reafirmamos nosso compromisso com a manutenção dos padrões de segurança e eficácia, a individualização da abordagem terapêutica, a equidade regional na distribuição de recursos terapêuticos, e o trabalho contínuo pelo acesso universal a tratamentos eficazes.

Rio de Janeiro, 17 de junho de 2025



Renata de Sá Brito Fróes – **Presidente da AGRJ**

Em conjunto com a Comissão de Relações Institucionais

Referências

1. **Schreiber S, Ben-Horin S, Leszczyszyn J, et al.** Randomized controlled trial: subcutaneous vs intravenous infliximab CT-P13 maintenance in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2021; 160:2340–2353.
2. **Ferreira AI, Capela TL, Arieira C, et al.** Subcutaneous versus intravenous infliximab therapy – a real-world study: toward higher drug concentrations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2024; 36:1314–1318.
3. **Hong SN, Song JH, Kim SJ, et al.** One-year clinical outcomes of subcutaneous infliximab maintenance therapy compared with intravenous infliximab maintenance therapy in patients with inflammatory bowel disease: a prospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2024; 30:517–528.
4. **Mathieu N, Hupé M, Heluwaert F, et al.** Persistence and Safety of Subcutaneous Infliximab 1 Year After Switch From Intravenous Route in IBD Patients in Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025; S1542-3565(25)00425-2.
5. **Peyrin-Biroulet L, Bossuyt P, Bettenworth D, et al.** Comparative Efficacy of Subcutaneous and Intravenous Infliximab and Vedolizumab for Maintenance Treatment of TNF-naïve Adult Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2024; 69:1808–1825.
6. **Chetwood JD, Tran Y, Subramanian S, et al.** Intravenous versus subcutaneous infliximab in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2024; 18:1440–1449.
7. **Roblin X, Nancey S, Papamichael K, et al.** Higher Serum Infliximab Concentrations Following Subcutaneous Dosing Are Associated With Deep Remission in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2024; 18:679–685.
8. **Buisson A, Serrero M, Orsat L, et al.** Comparative acceptability of therapeutic maintenance regimens in patients with inflammatory bowel disease: results from the nationwide ACCEPT2 study. *Inflamm Bowel Dis* 2023; 29:579–588.
9. **Buisson A, Nachury M, Reymond M, et al.** Effectiveness of switching from intravenous to subcutaneous infliximab in patients with inflammatory bowel diseases: the REMSWITCH study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21:2338–2346.
10. **Buisson A, Nachury M, Bazoge M, et al.** Long-term effectiveness and acceptability of switching from intravenous to subcutaneous infliximab in patients with inflammatory bowel disease treated with intensified doses: the REMSWITCH-LT study. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 59:526–534.
11. **Wils P, Fumery M, Nachury M, et al.** Switching from intravenous to subcutaneous infliximab is safe and feasible in patients with perianal Crohn's disease. *Ther Adv Gastroenterol* 2025; 18:1–5.

12. **Feuerstein JD, Ho EY, Shmidt E, et al.** AGA Clinical Practice Guidelines on the Medical Management of Moderate to Severe Luminal and Perianal Fistulizing Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2021; 160:2496–2508.
13. **Lichtenstein GR, Loftus EV, Isaacs KL, et al.** ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol* 2018; 113:481–517.
14. **Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al.** ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* 2020; 14:4–22.
15. **Imbrizi M, Baima JP, Azevedo MFC, et al.** Second Brazilian Consensus on the Management of Crohn's Disease in Adults: a consensus of the Brazilian Organization for Crohn's Disease and Colitis (GEDIIB). *Arq Gastroenterol* 2022; 59:20–50.