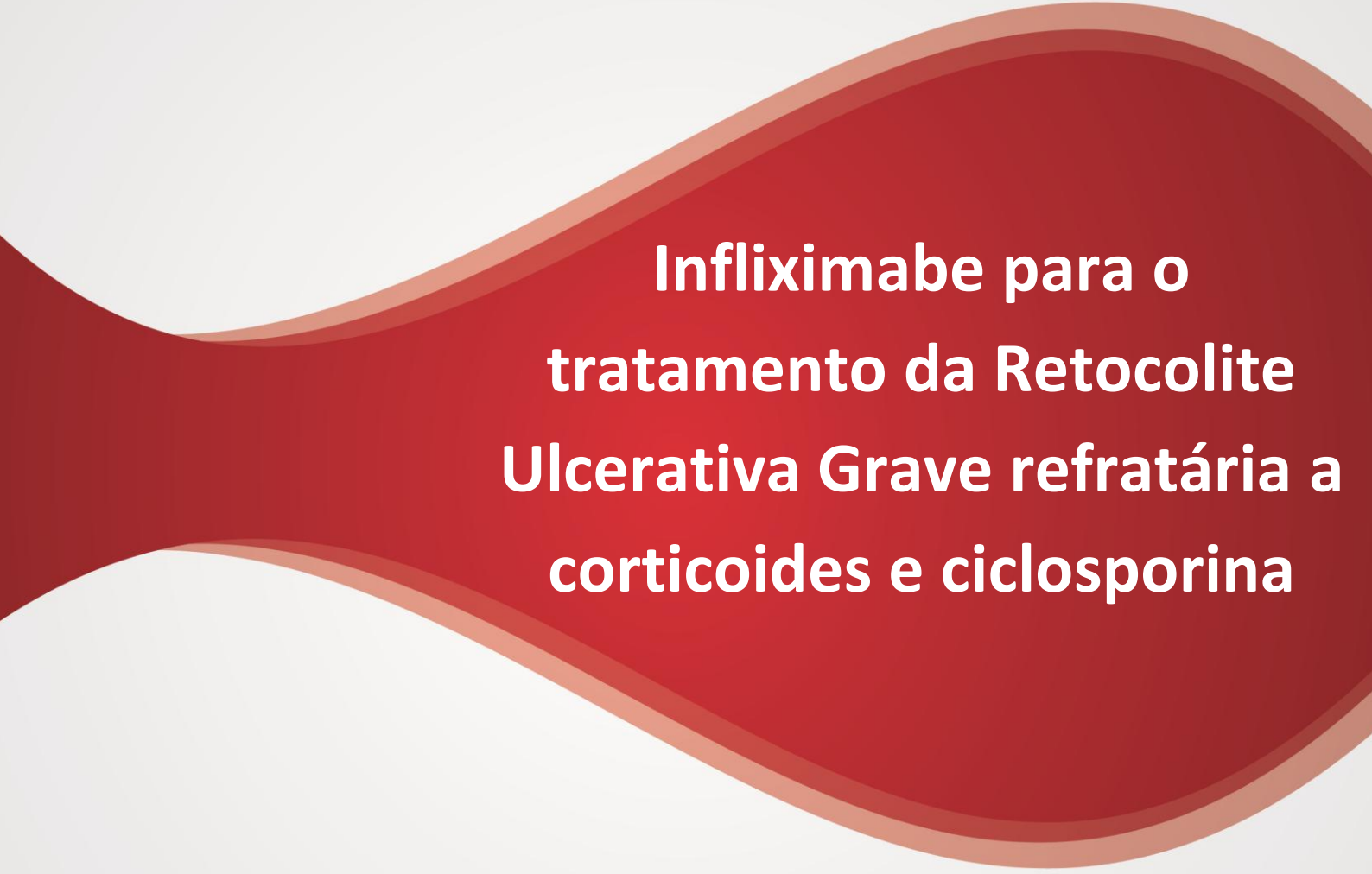


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



**Infliximabe para o
tratamento da Retocolite
Ulcerativa Grave refratária a
corticoides e ciclosporina**

Julho de 2014

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 105

2014 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.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/conitec -> CONITEC

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: 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 e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1. A DOENÇA	6
2. A TECNOLOGIA	8
3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	8
4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	14
5. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES	15
8. CONSULTA PÚBLICA	16
9. DELIBERAÇÃO FINAL.....	18
10. DECISÃO	19
11. REFERÊNCIAS.....	20

1. A DOENÇA

A Retocolite Ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal, incurável e de etiologia desconhecida [1]. A interação entre predisposição genética e fatores ambientais desencadeia um processo inflamatório crônico intestinal a partir de uma resposta imunológica descontrolada [2]. Na maioria dos casos o início da doença ocorre na vida adulta, entre 20 e 40 anos, e persiste por toda a vida [1] [3] [4]. Apesar de a mortalidade de pacientes com RCU não ser maior que a da população em geral, essa condição acarreta uma severa redução da qualidade de vida e capacidade laborativa dos pacientes [1] [4] [2].

A incidência e prevalência das doenças inflamatórias intestinais aumentaram nos países ocidentais nos últimos 50 anos [1]. Dados mais localizados, incluindo da América do Sul ou nacionais, são raros ou inexistentes [5] [2] [3]. Os países em desenvolvimento observaram um crescimento recente na incidência de RCU. Esse fato foi reiterado por relatos de casos conduzidos na região sudeste do Brasil [4] [5] [3].

Um estudo realizado na região de saúde DIR-11 do estado de São Paulo, com pacientes atendidos no Hospital Universitário da UNESP Botucatu, observou um expressivo crescimento da prevalência de RCU entre 1986 e 2005, passando de 0,99 para 14,81 por 100.000 habitantes. A incidência também foi crescente até o ano 2000 (de 0,74 para 6,76/100.000), com queda no período entre 2001 e 2005, com incidência de 4,48/100.000. A partir da classificação de Truelove & Witts, 25,8% dos pacientes apresentaram a forma grave da doença¹ [5]. A incidência das doenças inflamatórias intestinais, incluindo a Doença de Chron, foi maior entre a população feminina (11,73 vs 7,77/100.000 em 2005), urbana (90,51%) e branca (91,07%). Essas características estão em concordância com o observado por Souza e colaboradores ao analisar a evolução da ocorrência da doença de Chron e da RCU entre 1980 e 1999 no Hospital das Clínicas da FMRP-USP/SP [5] [3].

O curso da doença passa por períodos de atividade e de remissão, com uma minoria apresentando atividade constante. A severidade das crises e a resposta ao tratamento são variáveis e de difícil previsão [1]. Os principais sintomas são diarreia crônica, dor abdominal e sangramento retal [2], podendo chegar a colites fulminantes que requerem colectomia [1]. Os casos graves (15 a 25%) requerem hospitalização e terapia com corticoides. Entretanto, cerca de 40% não respondem ao tratamento,

¹ A agudização grave da RCU, de acordo com Truelove & Witts, é caracterizada por “mais de seis evacuações por dia com sangue, com evidência de comprometimento sistêmico, tais como febre, taquicardia, anemia e velocidade de sedimentação globular acima de 30” (BRASIL, 2002).

sendo utilizados a ciclosporina ou infliximabe como segunda linha terapêutica. Cerca de 15% dos pacientes apresentam falha ao tratamento com ciclosporina. Aos refratários, a colectomia é a última opção terapêutica [6] [7] [8].

Considerando que a população brasileira adulta² em 2013 seja de 142.204.165 pessoas [9], 21.061 teriam retocolite ulcerativa. Destes, 5.266 apresentariam a forma grave, com indicação para tratamento com corticoides. Os refratários, correspondendo a 2.107 pacientes, utilizariam a ciclosporina e, na falha desta, o infliximabe seria administrado a **316** pacientes como alternativa a colectomia³.

Tratamento

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Retocolite Ulcerativa, atualmente em revisão, preconiza que o tratamento ocorra na fase aguda e para manter a remissão. Compreende aminossalicilatos orais e por via retal, corticóides e imunossuppressores. Pacientes graves ou refratários a terapia oral devem ser hospitalizados para administração de corticoides por via intravenosa. Os que não apresentarem melhora em poucos dias devem ser considerados para colectomia de urgência ou ciclosporina intravenosa. O objetivo do tratamento é a remissão dos sintomas e prevenção de recorrências por pelo menos 6 meses [10].

O medicamento Infliximabe teve recomendação de incorporação em 2010 pela CITEC para os casos fulminantes e refratários a terapêutica com corticoide e ciclosporina, em dose única, como alternativa a colectomia (3ª linha de tratamento), conforme solicitação à época pelo Grupo elaborador do PCDT da SAS.

Em 19 de setembro de 2010, o então Senhor Ministro de Estado da Saúde acatou a recomendação de incorporação do medicamento Infliximabe em **dose única** para Retocolite Ulcerativa Fulminante e refratária a terapêutica com corticoide e ciclosporina. Esta condição é rara e de muita gravidade, podendo levar à colectomia, sendo o uso proposto exclusivamente hospitalar. No entanto, o PCDT para esta condição não foi atualizado até o momento, de maneira que o uso do Infliximabe para RCU não foi ainda implementado no SUS.

Em julho de 2013, o grupo elaborador do PCDT da Retocolite Ulcerativa, da Secretaria de Atenção à Saúde – SAS, solicitou a revisão do uso do infliximabe para retocolite ulcerativa grave refratária aos corticoides para três doses sequenciais e não

² Com idade igual ou superior a 18 anos.

³ Prevalência de 14,81/100.000, sendo 25% graves, 40% refratários a corticoides e 15% refratários a ciclosporina.

mais em dose única. Afirmou-se que a melhor evidência científica disponível atualmente utiliza a posologia de 3 doses.

2. A TECNOLOGIA

Infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico que se liga com alta afinidade ao fator de necrose tumoral (TNF)- α , neutralizando assim sua atividade. É indicado na literatura para retocolite ulcerativa ativa moderada a severa em pacientes que tem respondido inadequadamente a terapia convencional, incluindo corticosteroides e 6-mercaptopurina ou azatioprina, ou que são intolerantes ou tem contraindicações médicas às tais terapias [11].

É comercializado com o nome de Remicade® sob a forma de pó liofilizado para infusão, em embalagem com 1 frasco-ampola com 100mg de Infliximabe. Está indicado em bula para artrite reumatóide, espondilite anquilosante, artrite psoriásica, psoríase, doença de Crohn adulto e pediátrico, doença de Crohn fistulizante, colite ou retocolite ulcerativa [12].

Com relação à retocolite ulcerativa, Infliximabe é indicado para redução dos sinais e sintomas, indução e manutenção da remissão clínica, indução da cicatrização da mucosa, melhora na qualidade de vida, redução ou descontinuação do uso de corticosteroides e redução da hospitalização relacionada à colite ou retocolite ulcerativa em pacientes com colite ou retocolite ulcerativa ativa com resposta inadequada aos tratamentos convencionais [12].

A posologia para retocolite ulcerativa é infusão intravenosa de 5mg/Kg, administrada por um período mínimo de 2 horas, seguida por doses de infusões adicionais de 5mg/Kg nas semanas 2 e 6 após a primeira infusão e, depois, a cada 8 semanas. Em alguns pacientes deve-se considerar o ajuste da dose para até 10 mg/Kg para sustentar a resposta clínica e a remissão [12].

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

A busca por evidências científicas teve como foco a identificação de estudos que utilizaram Infliximabe para o tratamento da Retocolite Ulcerativa, a fim de comparar a eficácia entre 1 e 3 doses. A busca foi realizada em agosto de 2013. A estratégia utilizada está sumarizada no Quadro 1.

BASE	ESTRATÉGIA	LOCALIZADOS	SELECIONADOS
Medline (via PubMed)	"infliximab"[All Fields] AND "Colitis, Ulcerative"[All Fields] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) E (SEVERE[All Fields] AND ("colitis, ulcerative"[MeSH Terms] OR ("colitis"[All Fields] AND "ulcerative"[All Fields]) OR "ulcerative colitis"[All Fields] OR ("ulcerative"[All Fields] AND "colitis"[All Fields])) AND ("infliximab"[Substance] OR "infliximab"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb])	59 60	6
Cochrane (via Bireme)	infliximab and ulcerative and colitis	77	6
CRD	infliximab and ulcerative and colitis	28	6

QUADRO 1 - Estratégia de busca de evidências científicas para o tratamento da Retocolite Ulcertativa com Infliximabe.

Foram priorizados, dentre todos os artigos publicados até a data da busca: 1) ensaios clínicos randomizados, meta-análises e revisões sistemáticas, 2) nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola, 3) que avaliaram RCU moderada a grave refratária a corticoide e 4) com desfechos clínicos de colectomia, resposta clínica e/ou remissão. Entretanto, não foram identificados estudos de comparação direta entre doses com esses parâmetros. Dessa forma, os estudos primários foram analisados de forma individual. As meta-análises e revisões sistemáticas foram utilizadas para a identificação dos estudos de melhor desenho metodológico.

A análise, apresentada na Tabela 1, incluiu seis estudos primários após remoção das duplicatas. Foram excluídos estudos sem acesso ao texto completo, fora da população e desfechos de interesse. Os critérios de exclusão mais comuns foram: doença de Chron, RCU pediátrica, RCU não refratária a corticoide e efeito pré-operatório do Infliximabe, uma vez que se priorizou a prevenção ou retardamento da colectomia como desfecho primário. Os estudos ACT-1 e ACT-2 de Rutgeerts e colaboradores (2005) [13] são os ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, multicêntricos de maior peso de evidência incluídos na análise. Entretanto, a refratariedade a corticoides foi considerada apenas como análise subgrupo em relação a resposta clínica e sem explicitar se as características prognósticas desses pacientes foram homogêneas com o total dos demais.

Dentre os estudos analisados, a frequência de colectomia foi de 29% após 12 semanas entre 24 pacientes que receberam 1 dose de Infliximabe no estudo de Jarnerot e colaboradores (2005) [14] e de 21% em 14 semanas entre 57 pacientes que receberam 3 doses no estudo de Laharie e colaboradores (2012) [6]. Sands e colaboradores (2001) identificaram 2 colectomias entre os 3 pacientes acompanhados no ensaio clínico por 12 semanas após infusão de 1 dose de Infliximabe [15]. Por 6 semanas, a colectomia não foi necessária em nenhum dos 23 pacientes randomizados que receberam 2 doses de Infliximabe (semana 0 e 2 ou 4 semanas após) no ensaio clínico de Probert e colaboradores (2003) [16]. Entretanto, pacientes de gravidade severa ou fulminante com provável necessidade de colectomia foi considerado critério de exclusão desse estudo.

A série de casos de Kohn e colaboradores (2007) foi o único trabalho que apresentou cálculo estatístico e medida de efeito de comparação entre 1 e mais doses de Infliximabe para pacientes candidatos a colectomia. A diferença entre 35% de colectomia com 1 dose e 5% com 2 ou 3 doses foi significativa, representando um risco relativo de 5,764 (modelo de regressão de risco proporcional de Cox) (IC 95% 1,54–21,62 P=0,005) [17]. No entanto, cabe ressaltar que a comparação dos desfechos pode não corresponder à real redução do risco, pois a metodologia do estudo não permite fazer esta comparação.

As avaliações de resposta clínica consideraram a atenuação da gravidade da doença, por meio da diminuição de scores de índices sintomáticos. Apenas o pequeno estudo de Sands e colaboradores (2001) avaliou esse desfecho com 1 dose de Infliximabe, em que 2 (de 3) pacientes obtiveram resposta em 2 semanas e apenas 1 manteve até a 12ª semana [15]. Entretanto, a magnitude deste efeito é limitada pelo número reduzido de pacientes acompanhados.

Com 3 doses de Infliximabe, a resposta clínica foi de 64,5% (ACT-1) e 69,3% (ACT-2) em 8 semanas [13] (pacientes refratários e não refratários avaliados no mesmo grupo) e de 70% em 14 semanas (pacientes refratários) [6]. A avaliação subgrupo nos estudos ACT-1 e ACT-2 encontrou resposta clínica em 77,4% (24/31) (ACT-1) e 63,3% (19/30) (ACT-2) em 8 semanas nos pacientes refratários a corticoides [13].

A remissão clínica não apresentou diferença entre intervenção com 1 ou 2 doses em comparação ao placebo [14] [16]. Os estudos clínicos randomizados realizados por Rutgeerts e colaboradores (2005) apresentaram resultados significativamente superiores em remissão clínica com o uso de 3 doses de Infliximabe em relação ao placebo. Em 8 semanas, os valores chegaram a 38,8% com Infliximabe no estudo ACT-1 e 33,9% no estudo ACT-2, contra 14,9% e 5,7% no grupo placebo,

respectivamente [13]. O estudo observacional realizado por Kohn e colaboradores (2007) não demonstrou diferença na remissão clínica entre as doses 1, 2 ou 3 [17].

Os eventos adversos observados com o uso de Infliximabe em 1, 2 ou 3 doses foram de modo geral semelhantes ao placebo. Os estudos com 1 dose não apresentaram eventos graves, sendo que no estudo realizado por Sands e colaboradores (2001), prurido, dor de cabeça e infecção do trato urinário foram observados em 2 pacientes cada e dispepsia após a infusão em um paciente (n=11) [15]. Nos estudos com 3 doses de Infliximabe, os eventos adversos observados chegaram a 25%, incluindo a piora da retocolite entre os mais expressivos [6] [13].

A literatura e a prática médica consideram tanto a Ciclosporina quanto o Infliximabe como alternativas terapêuticas para pacientes com refratariedade a corticoides como prevenção para a colectomia. O único ECR comparativo entre as duas opções, conduzido por Laharie e colaboradores (2012), não encontrou diferenças significativas entre a eficácia dos dois tratamentos [6]. Cento e quinze pacientes refratários a corticoides foram tratados com Infliximabe 5mg/kg (semanas 0, 2 e 6) ou Ciclosporina 2mg/kg por 14 semanas. A frequência de colectomia foi de 17% entre os pacientes que receberam ciclosporina e de 21% entre os que receberam Infliximabe (p=0.60). Resposta clínica, considerada como pontuação menor que 10 no Índice Lichtiger⁴ e redução de 3 pontos em relação ao baseline, foi observada em 62% dos pacientes tratados com ciclosporina e 70% dos tratados com infliximabe (p=0.62).

Atualmente a Ciclosporina está incluída na 2ª linha terapêutica para pacientes graves refratários a corticoides e é adquirida pelo valor de R\$ 12,70⁵ a ampola de 1mL contendo 50mg, de acordo com o Banco de Preços em Saúde [18].

⁴ Índice de Lichtiger avalia a atividade clínica da RCU considerando oito fatores sintomáticos, com pontuação máxima igual a 21 e remissão clínica de no máximo 4 pontos. São eles: diarreia, diarreia noturna, sangue visível nas fezes, incontinência fecal, dor abdominal, bem estar geral, sensibilidade abdominal e necessidade de medicação anti-diarreica.

⁵ Valor referente a média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses, o que corresponde ao seguinte período: 07-04-2012 a 07-10-2013.

TABELA 1 - Dados de eficácia e segurança extraídos de estudos primários em relação ao tratamento com Infliximabe da Retocolite Ulcerativa moderada a grave.

ESTUDO	MÉTODO	POPULAÇÃO (N E CARACTERÍSTICAS)	TEMPO DE ACOMPANHAMENTO	QUANTIDADE DE DOSES (INFLIXIMABE 5MG/KG)	EFICÁCIA			EVENTOS ADVERSOS
					COLECTOMIA	RESPOSTA CLÍNICA	REMISSÃO	
Sands et al, 2001.	ECR, duplo cego, placebo controlado	RCU moderada a grave refratária a corticoide N=11 - Infliximabe 5mg/kg N=3 10mg/kg N=3 ⁶ 20mg/kg N=2 ⁶ - Placebo N=3	12 semanas	1	Em 2 semanas: - Infliximabe: 0/3 - Placebo: 3/3 Em 12 semanas: - Infliximabe 5mg/kg: 2/3	Índice Lichtiger ⁷ < 10 e redução de 5 pontos em relação ao baseline: Em 2 semanas: - Infliximabe 5mg/kg: 2/3 - Placebo: 0/3 Em 12 semanas: - Infliximabe 5mg/kg: 1/3	NA ⁸	Prurido, dor de cabeça e infecção do trato urinário foram observados em 2 pacientes cada. Um paciente que recebeu Infliximabe apresentou dispepsia de curta duração 3 horas após a infusão.
JÄRNEROT et al, 2005.	ECR, duplo-cego, placebo controlado	RCU moderada ou grave refratária a corticoide (N=45) - Infliximabe N=24 - Placebo N=21	12 semanas	1	- Infliximabe: 29% - Placebo: 67% OR 4.9; IC 95% 1.4 – 17; p=0.017	NA ⁸	Índice Seo ⁹ < 150: sem diferença entre os grupos ¹⁰ ; Endoscopia ¹¹ : - Infliximabe: 40% - Placebo: 33%	Sem eventos adversos graves e semelhante ao grupo placebo.
PROBERT et al, 2003.	ECR, duplo-cego, placebo controlado	RCU moderada refratária a corticoide N=43 - Infliximabe N=23 - Placebo N=20	6 semanas	2 (semana 0 e semana 2 ou 4)	- Infliximabe: 0% - Placebo: 5% (1/20) ¹²	NA ⁸	Escala UCSS ¹³ ≤ 2: - Infliximabe: 39% - Placebo: 30% IC 95% -19 a 34% $\chi^2=0.09$; p=0.76 Endoscopia com escala de Baron = 0: IC 95% -30% a 23%; $\chi^2=0.003$; p=0.96	Eventos adversos graves observados apenas no grupo placebo. Os demais foram semelhantes nos dois grupos.

⁶ Os resultados dos grupos tratados com Infliximabe 10mg/kg e 20mg/kg não foram incluídos na análise por não serem a intervenção de interesse.

⁷ Índice de Lichtiger avalia a atividade clínica da RCU considerando oito fatores sintomáticos, com pontuação máxima igual a 21 e remissão clínica de no máximo 4 pontos. São eles: diarreia, diarreia noturna, sangue visível nas fezes, incontinência fecal, dor abdominal, bem estar geral, sensibilidade abdominal e necessidade de medicação anti-diarréica.

⁸ NA: Não Avaliado.

⁹ Índice Seo: fórmula que atribui valores aos critérios de presença de sangue nas fezes e movimentos intestinais, taxa de sedimentação eritrocitária e níveis de hemoglobina e albumina.

¹⁰ Não foram apresentados dados quantitativos.

¹¹ Não foi apresentado cálculo estatístico.

¹² Pacientes de gravidade severa ou fulminante com provável necessidade de colectomia foi considerado critério de exclusão do estudo.

¹³ Escala baseada nos parâmetros de número de evacuações, sangramento retal, aparência sigmoidoscópica e avaliação médica global.

KOHN et al, 2007.	Série de casos com dados retrospectivos (análise de prontuário) e prospectivos	RCU moderada a grave refratária a corticoide, candidatos a colectomia (N=83) - 1 dose N=26 - 2 doses N=14 - 3 doses N=43	8 semanas	1, 2 ou 3 (semanas 0, 2 e 6)	- 1 dose: 35% - 2 ou 3 doses: 5% RR 5.764, IC 95% 1.54–21.62 P=0.005 ¹⁴	NA ⁸	Índice Lichtiger ⁷ ≤ 4: sem diferença entre as doses ¹⁰ .	5 pacientes apresentaram infecção (sem informação a que grupo pertenciam) e 4 apresentaram reações a infusão (1 paciente após a segunda infusão e 3 pacientes após a terceira infusão).
LAHARIE et al, 2012.	ECR, aberto, multicêntrico. Infiximabe X Ciclosporina (2mg/Kg)	RCU grave refratária a corticoides N=115 - Ciclosporina N=57 - Infiximabe N=58	14 semanas	3 (semanas 0, 2 e 6)	- Ciclosporina: 17% - Infiximabe: 21% p=0.60	Índice de Lichtiger ⁷ < 10 e redução de 3 pontos em relação ao baseline: - Ciclosporina: 62% - Infiximabe: 70% P=0.62	NA ⁸	Eventos adversos severos: - Ciclosporina: 9 (16%) - Infiximabe: 14 (25%) Piora da colite ulcerativa foi o mais frequente, seguida de infecções graves.
RUTGEERTS et al, 2005. ¹⁵	ECR (ACT-1), duplo-cego, multicêntrico, placebo controlado	RCU moderada a grave N=364 - Infiximabe N=121 - Placebo N=121	6 semanas de intervenção + 40 semanas de manutenção + 8 semanas de acompanhamento	3 (semanas 0, 2 e 6)	NA ⁸	Índice de Mayo ¹⁶ Semana 8: - Placebo: 37,2% - Infiximabe: 69,4% P<0,001 Refratária a corticosteroide Semana 8 ¹⁷ : - Placebo: 35,3% - Infiximabe: 77,4% P<0,001	Índice de Mayo ¹⁶ Semana 8 ¹⁷ : - Placebo: 14,9% - Infiximabe: 38,8% P<0,001	21,5% dos pacientes do grupo Infiximabe apresentaram eventos adversos graves, mas sem diferença em relação ao placebo. Os eventos graves mais comuns foram no sistema gastrointestinal.
RUTGEERTS et al, 2005. ¹⁵	ECR (ACT-2), duplo-cego, multicêntrico, placebo controlado	RCU moderada a grave N=364 - Infiximabe N=121 - Placebo N=123	6 semanas de intervenção + 16 semanas de manutenção + 8 semanas de acompanhamento	3 (semanas 0, 2 e 6)	NA ⁸	Índice de Mayo ¹⁶ Semana 8 ¹⁷ : - Placebo: 29,3% - Infiximabe: 64,5% P<0,001 Refratária a corticosteroide Semana 8 ¹⁷ : - Placebo: 37,5% - Infiximabe: 63,3% P<0,001	Índice de Mayo ¹⁶ Semana 8 ¹⁷ : - Placebo: 5,7% - Infiximabe: 33,9% P<0,001	10,7% dos pacientes do grupo Infiximabe apresentaram eventos adversos graves, valor significativamente menor que o grupo placebo.

¹⁴ Risco relativo calculado pelo modelo de regressão de risco proporcional de Cox.

¹⁵ Estudos concebidos e conduzidos pelos comitês de direção do ACT-1 e ACT-2 e pela Centocor (Indústria que lançou o Remicade®, hoje Janssen Biotech).

¹⁶ Índice de Mayo: índice que pode alcançar de 0 a 12 pontos, sendo que resultados mais altos indicam doença mais grave. Para resposta clínica, foi definido como uma diminuição no índice de Mayo total de pelo menos 3 pontos e pelo menos 30% da linha de base, acompanhado de diminuição de no mínimo 1 ponto no sub-item para hemorragia retal ou sub-item para hemorragia retal absoluto de 0 ou 1. Remissão clínica foi definida como índice de Mayo total igual ou menor que 2, com nenhum subitem individual excedendo 1 ponto.

¹⁷ Foram considerados apenas os resultados obtidos após o período de intervenção, uma vez que o efeito das doses de manutenção não está sob análise.

4. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para a análise de impacto orçamentário, foram tomadas algumas premissas. Considerou-se que o peso médio do paciente é de 70kg, e que há descarte da porção não utilizada do medicamento, sem outros desperdícios¹⁸. Adicionalmente, assumiu-se que a proporção dos casos graves acompanhou as taxas de prevalência e incidência da doença como um todo, isto é, que a probabilidade de um caso ser grave é igual entre novos e antigos.

Segundo Bryan et al. (2010), a severidade dos sintomas da RCU flutua de forma imprevisível ao longo do tempo, com intervalos de remissão ou redução dos sintomas, porém aproximadamente 50% dos pacientes tem recidiva em cada ano [19]. Assim, para a análise, admitiu-se que a população alvo será de 316 no primeiro ano (prevalência), e da incidência (4,48/100.000) somada às recidivas nos anos seguintes.

Vale ressaltar que a proposta de incorporação do Infliximabe para RCU em 2010, com dose única, indicava que o medicamento seria de uso hospitalar, assim este não seria adquirido pelo CEAF/DAF/MS e seu uso deveria ser feito por meio de procedimento (APAC).

Para a estimativa do preço do Infliximabe, foi utilizado o valor pago para cada unidade do frasco-ampola pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) do Ministério da Saúde (MS), de R\$ 1.023,03¹⁹. Destaca-se que este valor é muito inferior ao Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), dispensado o Imposto de Circulação sobre Mercadorias e Serviços (ICMS), da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de R\$ 1.994,93 [20].

Assim, temos o impacto orçamentário para 3 doses de Infliximabe nos próximos 5 anos, conforme apresentado na tabela a seguir:

¹⁸ A recomendação expressa em bula é de que a administração seja em até 3 horas após a preparação do Infliximabe, sem estoque da sobra para uso posterior. Para um paciente de 70kg, seriam necessários 4 frascos-ampolas, com descarte de 0,5 frasco-ampola.

¹⁹ Extrato de Contrato nº 30/2013 [23].

TABELA 2 - Impacto orçamentário para 3 doses de Infliximabe nos próximos 5 anos.

ANO	PACIENTES	CEAF/DAF/SCTIE/MS
1	316	R\$ 3.879.329,76
2	254	R\$ 3.118.195,44
3	302	R\$ 3.707.460,72
4	350	R\$ 4.296.726,00
5	398	R\$ 4.885.991,28
TOTAL		R\$ 19.887.703,20

5. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

CADTH- Canadá

A agência canadense concluiu que embora haja evidências dos benefícios clínicos do Infliximabe, os custos do tratamento foram considerados elevados, não sendo custo-efetivos para os recursos daquele sistema de saúde [21].

NICE- Reino Unido

Recomendou o uso de Infliximabe em três doses como opção para o tratamento de exacerbações agudas de RCU ativa grave somente em pacientes em que a ciclosporina é contraindicada ou clinicamente inapropriada, com base numa avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios do tratamento em pacientes individuais [22].

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A melhor evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do Infliximabe para o tratamento da Retocolite Ulcerativa Grave não inclui estudo comparativo entre doses, somente um estudo placebo controle com a administração de 3 doses [13]. Observações de resultados terapêuticos apontaram leve superioridade dos efeitos clínicos com o uso de mais de uma dose. Entretanto, esse incremento foi acompanhado por uma maior incidência de eventos adversos graves, chegando a 25% com 3 doses de Infliximabe e com piora da RCU [6]. Reitera-se que a dispensação do Infliximabe, se incorporado, deveria ocorrer apenas na falha a Ciclosporina, diante do impacto orçamentário apresentado e da falta de evidência científica que comprove sua superioridade.

7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 20ª reunião ordinária, em 07 de novembro de 2013, recomendou a não incorporação no SUS do Infliximabe para o tratamento da Retocolite Ulcerativa Grave refratária a corticoides e ciclosporina. Considerou-se que os resultados são pouco robustos independente da dose administrada e há considerável incidência de eventos adversos graves com a utilização de três doses. Para a estimativa do impacto orçamentário considerou-se uma população possivelmente subestimada devido à carência de informações nacionais. Dessa forma, não se justifica a inclusão do Infliximabe em qualquer posologia no PCDT para Retocolite Ulcerativa.

8. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 17 de fevereiro de 2014 e 10 de março de 2014. Foram recebidas 4 contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 105, que tratou da demanda sobre “Infliximabe para o tratamento da retocolite ulcerativa grave refratária a corticoides e ciclosporina”. Somente foram consideradas as contribuições de consulta pública encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio. As quatro contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC.

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), uma se referiu a contribuição de instituição de ensino, uma de empresa, uma de associação de pacientes e uma de Secretaria Municipal de Saúde.

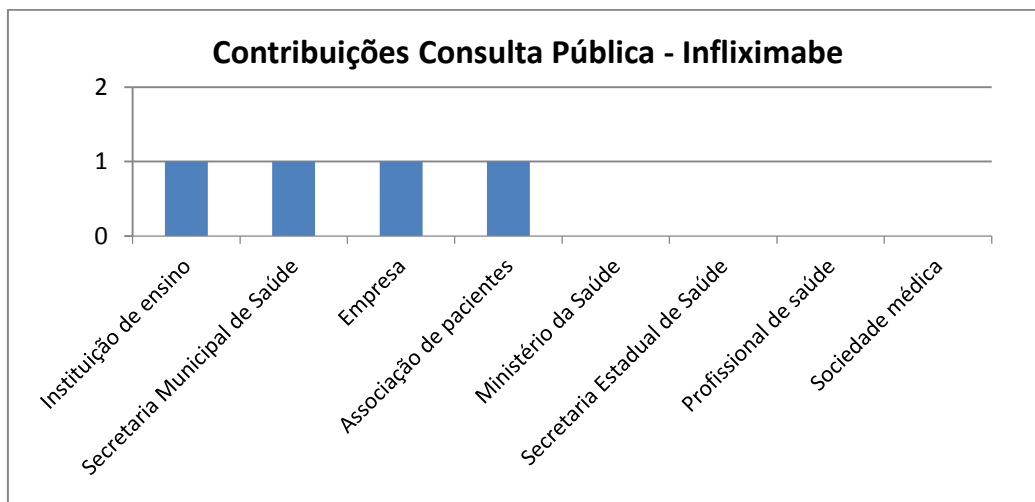


Gráfico 1. Número de contribuições recebidas por cada tipo de contribuinte.

A instituição de ensino solicitou a incorporação do medicamento para o tratamento da RCU, sem demais argumentos. A Secretaria Municipal de Saúde relatou a importância do medicamento devido a grande demanda via judicial, sugerindo que a dispensação ocorra mediante protocolos específicos.

A associação de pacientes solicitou a incorporação do Infiximabe para RCU por entender ser fundamental sua inclusão no rol de medicamentos de alto custo do SUS. Argumenta que *“o uso do medicamento é absolutamente imprescindível num considerável número de casos, que de outra forma teriam que ser submetidos a cirurgias radicais e mutiladoras, acarretando incapacidade definitiva e enorme prejuízo à pessoa e à sociedade”*. Contudo, os estudos utilizados no texto da contribuição não seriam incluídos no relatório por não alcançarem os critérios de inclusão, não modificando, portanto, a recomendação do Plenário da CONITEC.

A contribuição da empresa propõe que o Infiximabe seja incorporado na mesma linha de tratamento da ciclosporina nos casos de doença grave ou fulminante, ficando essa escolha a critério médico. A incorporação incluiria as doses de manutenção do Infiximabe. Além disso, também propõe a inclusão do Infiximabe nas fases de indução e manutenção do tratamento nos casos de doença moderada a grave, com resposta inadequada aos tratamentos convencionais. Foi proposta, ainda, uma atualização na estimativa de impacto orçamentário.

A evidência apresentada nesta contribuição para a eficácia e segurança do Infiximabe a longo prazo refere-se a extensão aberta dos estudos ACT-1 e ACT-2 [23]. Os estudos ACT-1 e ACT-2 são ensaios clínicos randomizados, duplo-cego, controlados por placebo, incluindo pacientes refratários ou não a corticóides. Para a extensão aberta, foram considerados elegíveis os pacientes que obtiveram benefício com o uso

do Infliximabe e que poderiam se beneficiar com a continuação do tratamento, de acordo com a opinião do investigador. Ainda de acordo com o investigador, os pacientes incluídos poderiam alterar sua dosagem entre 5 mg/kg ou 10 mg/kg. Os pacientes apresentaram tempo de seguimento diferente. A Secretaria-Executiva da CONITEC considerou que esta evidência não atende a população delimitada para incorporação, isto é, pacientes refratários a corticoides, e apresenta limitações metodológicas que a qualificou como inelegível para inclusão neste relatório.

Em relação a eficácia similar entre Infliximabe e ciclosporina, o artigo apresentado foi incluído e discutido na análise das evidências científicas deste relatório, em que não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre a eficácia dos dois tratamentos para pacientes com refratariedade a corticoides como prevenção para a colectomia [6].

As justificativas da empresa incluem ainda a previsão em bula do Infliximabe para esta indicação e a aprovação no FDA e EMA. Entretanto, os critérios utilizados pelas agências reguladoras para a concessão de registro são diferentes dos critérios adotados por esta Comissão. Naquele caso, não há necessidade que o medicamento comprove superioridade em relação às outras opções terapêuticas. Para a incorporação, entretanto, requer-se que seja comparado às demais medidas já utilizadas no sistema.

Em relação a correção da estimativa do impacto orçamentário, a empresa apresentou a atualização do valor do contrato entre o Ministério da Saúde e a Janssen-Cilag Indústria Farmacêutica Ltda (autora da contribuição) para a aquisição do Infliximabe, frasco-ampola 10mg/ml, no valor unitário de R\$ 939,14. Esse novo extrato de contrato, assinado após a deliberação da CONITEC, não altera sua recomendação.

Apesar da deliberação positiva da antiga CITEC incorporando o Infliximabe em dose única para os casos fulminantes e refratários a terapêutica com corticoide e ciclosporina, o grupo elaborador do PCDT solicitou a revisão do uso do Infliximabe para esta indicação.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 24ª reunião do plenário dos dias 09 e 10/04/2014 apreciaram a proposta de incorporação do Infliximabe para o tratamento da retocolite ulcerativa grave refratária a corticoides e ciclosporina e decidiram, por unanimidade, não recomendar a incorporação do medicamento.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 80/2014.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 26, DE 4 DE JULHO DE 2014

Torna pública a decisão de não incorporar o infliximabe para retocolite ulcerativa grave no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o infliximabe para retocolite ulcerativa grave no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:
<http://portal.saude.gov.br/conitec>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

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

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 127, de 7 de julho de 2014, pág. 30.

11. REFERÊNCIAS

- [1] J. COSNES, C. GOWER-ROUSSEAU, P. SEKSIK e A. CORTOT, "Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases," *Gastroenterology*, vol. 140, pp. 1785-1794, 2011.
- [2] C. ZALTMAN, "Doença inflamatória intestinal: qual a relevância da doença no Brasil?," *Cad. Saúde Pública*, vol. 23, n. 5, pp. 992-993, 2007.
- [3] M. L. SOUZA, L. A. TRONCON, C. M. RODRIGUES, C. F. VIANA, P. H. ONOFRE, R. A. MONTEIRO, A. D. PASSOS, A. L. MARTINELLI e U. MENEGHELLI, "Evolução da ocorrência (1980-1999) da doença de Crohn e da retocolite ulcerativa idiopática e análise das suas características clínicas em um hospital universitário do sudeste do Brasil," *Arq Gastroenterol*, vol. 39, n. 2, pp. 95-105, 2002.
- [4] M. M. SOUZA, D. A. BARBOSA, M. M. ESPINOSA e A. G. BELASCO, "Qualidade de vida de pacientes portadores de doença inflamatória intestinal," *Acta Paul Enferm*, vol. 24, n. 4, pp. 479-84, 2011.
- [5] C. R. VICTORIA, L. Y. SASSAKI e H. R. NUNES, "Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in Midwestern of São Paulo State, Brazil," *Arq Gastroenterol*, vol. 46, n. 1, pp. 20-25, 2009.
- [6] D. LAHARIE e et al., "Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial," *Lancet*, vol. 380, pp. 1909-15, 2012.
- [7] G. VAN ASSCHE, "Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis," *Gastroenterology*, vol. 125, pp. 1025-31, 2003.
- [8] S. LICHTIGER, "Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy," *N Engl J Med*, vol. 330, pp. 1841-45, 1994.
- [9] INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), [Online]. Available: http://downloads.ibge.gov.br/downloads_estatisticas.htm?caminho=Projecao_da_Populacao/Projecao_da_Populacao_2013/. [Acesso em 30 agosto 2013].
- [10] M. d. S. BRASIL, "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da

- Retocolite Ulcerativa. Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002," [Online]. Available: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_retocolite_ulcerativa_livro_2002.pdf. [Acesso em 29 agosto 2013].
- [11] C. HYDE, S. BRYAN, A. JUAREZ-GARCIA, L. ANDRONIS e A. FRY-SMITH, "Infliximab for the treatment of ulcerative colitis," *Health Technol Assess*, vol. suppl 3, pp. 7-11, 2009.
- [12] A. N. D. V. S. ANVISA, "Bulário Eletrônico," [Online]. Available: http://www.anvisa.gov.br/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTranacao=2755332013&pIdAnexo=1564794. [Acesso em 23 agosto 2013].
- [13] P. Rutgeerts, W. J. Sandborn, B. G. Feagan, W. Reinisch, A. Olson, J. Johanns, S. Travers, D. Rachmilewitz, S. B. Hanauer, G. R. Lichtenstein, W. J. de Villiers, D. Present, B. E. Sands e J. F. Colombel, "Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis," *N Engl J Med*, vol. 353, pp. 2462-76, 2005.
- [14] G. JÄRNEROT, E. HERTERVIG, I. FRIIS-LIBY, L. BLOMQUIST, P. KARLÉN, C. GRÄNNÖ, M. VILIEN, M. STRÖM, A. DANIELSSON, H. VERBAAN, P. M. HELLSTRÖM, A. MAGNUSON e B. CURMAN, "Infliximab as Rescue Therapy in Severe to Moderately Severe Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Study," *Gastroenterology*, vol. 128, pp. 1805-11, 2005.
- [15] B. E. Sands, W. J. Tremaine, W. J. Sandborn, P. J. Rutgeerts, S. B. Hanauer, L. Mayer, S. R. Targan e D. K. Podolsky, "Infliximab in the Treatment of Severe, Steroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Pilot Study," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 7, n. 2, pp. 83-88, 2001.
- [16] C. S. Probert, S. D. Hearing, S. Schreiber, T. Kühbacher, S. Ghosh, I. D. Arnott e A. Forbes, "Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial," *Gut*, vol. 52, pp. 998-1002, 2003.
- [17] A. KOHN, M. DAPERNO, A. ARMUZZI, M. CAPPELLO, L. BIANCONE, A. ORLANDO, A. VISCIDO, V. ANNESE, G. RIEGLER, G. MEUCCI, M. MARROLLO, R. SOSTEGNI, A. GASBARRINI, S. PERALTA e C. PRANTERA, "Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up," *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, vol. 26, p. 747-756, 2007.
- [18] M. d. Saúde, "Banco de Preços em Saúde," [Online]. Available:

- <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/visao/relatorios/itensComprados/index.jsf>.
[Acesso em 7 Outubro 2013].
- [19] S. BRYAN, L. ANDRONIS, C. HYDE, M. CONNOCK, A. FRY-SMITH e D. WANG, "Infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis," *Health Technology Assessment*, vol. 14, n. suppl.1, pp. 9-15, 2010.
- [20] A. B. D. V. S. ANVISA, "Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo Para Compras Públicas," [Online]. Available: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/1d325e004069b659865cd6dc5a12ff52/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2013-07-19.pdf?MOD=AJPERES. [Acesso em 20 agosto 2013].
- [21] N. Assasi, G. Blackhouse, F. Xie, K. Gaebel, J. Marshall, E. J. Irvine, M. Giacomini, D. Robertson, K. Campbell, R. Hopkins e R. Goeree, "Anti-TNF- α drugs for refractory inflammatory bowel disease:," Ottawa, 2009.
- [22] National Institute for Health and Clinical Excellence, "Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis," London, 2008.
- [23] W. REINISCH, "Long-term Infliximab Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: The ACT-1 and -2 Extension Studies," *Inflamm Bowel Dis*, pp. 201-211, 2012.
- [24] BRAZILIAN STUDY GROUP OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES, "Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease.," *Arq Gastroenterol*, vol. 3, pp. 313-25, 2010.
- [25] DIGNASS A, et al., "Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: current management.," *J. Crohns Colitis*, vol. 10, pp. 991-1030, 2012.
- [26] DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO, "Extrato de Contrato nº30/2013. Nº 56 seção 3, de 22 de março de 2013, p.89," [Online]. Available: <http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/core/consulta2.action;jsessionid=F95F3EF632472DE548FD0CD14A170DD28.imprensa1>. [Acesso em 22 agosto 2013].