

Contribuições da Consulta Pública da mesalazina grânulos - CONITEC - 2013

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
02/05/2013	Instituição de ensino	Como pesquisador em doenças inflamatórias intestinais, recomendo fortemente que a medicação mesalazina sache 2 g seja incorporada ao rol de medicamentos das diretrizes do ministério da saúde, por vários motivos:1) Maior aderência dos pacientes, por posologia de dose única diária (seja 2g ou 4 g por dia)2) Essa maior aderência traz menor número de crises, menor número de internamentos e gastos com exames (ganhos por redução dos custos indiretos)3) Em análise de custo minimização (farmacoeconomia), há nitidas vantagens em relação ao uso do sache se comparado ao uso de comprimidos. O sache, resumidamente, sai mais barato e é bem melhor para os pacientes e para os médicos.4) Comumente vemos sobras de comprimidos por pacientes, porque não usam direito, as vezes são 2 cp a cada 6 h, e a posologia não é confortável. Com o uso do sache, haverá diminuição das sobras e os pacientes realmente poderão apresentar os benefícios máximos da medicação.	Clique aqui
02/05/2013	Instituição de saúde / hospital	A mesalazina sachê 2g já começa sua atuação no intestino delgado, o que favoreceria também o tratamento da "back wash ileitis" eventualmente encontrada nos casos de proctocolite ulcerativa. Além disso, permite dose matinal única, o que favorece muito a adesão à terapia e consequentemente melhores resultados terapêuticos, o que pode implicar em menor número de complicações e internações. A adesão, por tempo prolongado, também favorece a diminuição do risco de câncer colorretal nos pacientes com RCUI.	Clique aqui
04/05/2013	Instituição de saúde / hospital	A mesalazina sache aumenta de forma importante a aderência ao tratamento, diminuindo atividades frequentes da doença, com menor índice de hospitalizações	-
06/05/2013	Associação de pacientes	São Paulo, 06 de maio de 2013 Srs. Membros da CONITEC, Como Presidente da Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn (ABCD) aproveito a oportunidade desta consulta pública para encaminhar nosso parecer com referência à inclusão da nova forma farmacêutica de mesalazina de 2g sachê na lista de medicamentos de alto custo a ser disponibilizado pelo Serviço Público aos doentes de retocolite ulcerativa. Atualmente a mesalazina é a droga amplamente utilizada para o tratamento da retocolite ulcerativa, cujo principal objetivo é buscar a remissão da doença. O emprego da mesalazina aumenta as chances de indução da remissão e sua manutenção, quando comparado a placebo, sendo que doses maiores se associam a maior chance de sucesso sem aumento no risco de eventos adversos – para manutenção da remissão da doença, doses de 2g/dia são superiores a doses <2g/dia. (Ford AC, 2011). A partir do lançamento de novas apresentações com altas doses da mesalazina, acreditamos que esta, deva ser fundamental para a melhora da qualidade de vida dos pacientes. Uma das maiores queixas dos pacientes com retocolite ulcerativa diz respeito ao uso de número excessivo de remédios que utiliza	Clique aqui

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>cronicamente. Isto reflete diretamente na aderência ao tratamento, já que o paciente, no seu dia a dia, evita de carregar remédios consigo, no ambiente de estudo ou trabalho. A utilização de medicamentos em dose única oral, é a maneira mais apreciada pelos pacientes e que incrementa sua qualidade de vida em todos os questionários referentes a estes quesitos, realizados em doentes portadores de diferentes doenças crônicas, como a própria retocolite ulcerativa e outras. A dose única diária, portanto, não só é mais adequada para o paciente, como traz reais benefícios ao mesmo, resultado da melhor aderência e qualidade de vida. (Ediger JP, Am J Gastroenterol 2007). Além disso, sabe-se que as taxas de adesão em tratamentos crônicos com múltiplas doses são menores, comprovadas estatisticamente por estudos (Claxton AJ et al). Além de certificarmos na prática clínica diária que a comodidade posológica é um fator determinante para a aderência ao tratamento. (Misiewicz J et al 1965, Riley SA 1988, Riley SA 1998) .As taxas de adesão com mesalazina em estudos clínicos são de 80% ou mais, mas as taxas de adesão dos estudos baseados em dados de vida real são muito menores em cerca de 40-60%, e muitas vezes apresentam resultados piores entre os pacientes de retocolite ulcerativa. (Kane S et al 2001). A principal consequência da não aderência é a recorrência da doença, podendo aumentar hospitalizações, complicações e cirurgias (colectomia). Desta maneira, em nome dos pacientes que são acometidos a esta doença reiterando a importância da incorporação desta apresentação, agradecemos a consideração que puderem dispensar a este parecer. DR FLAVIO STEINWURZ Presidente ABCD</p>	
07/05/2013	Sociedade médica	<p>Em nome do GEDIIB, Grupo de Estudo da Doença Inflamatória Intestinal do Brasil, que representa os especialistas de várias áreas da medicina relacionadas ao tratamento das doenças inflamatórias intestinais, vimos por meio desta contribuir para a consulta pública no. 15/2013, referente à solicitação de incorporação da mesalazina em grânulos 2g para o tratamento da RCU. O GEDIIB, assim como a CONITEC, preocupa-se com o fato de haver poucos dados com estudos nacionais referentes à epidemiologia da doença, assim como ensaios que avaliem o tratamento em longo prazo e desfechos, como preferência do paciente, nível de adesão, eficácia e qualidade de vida. Por este motivo, inclusive, está em construção um banco de dados que contemple informações em nível nacional e que futuramente irá contribuir em muito para o mapeamento mais acurado sobre esta doença em nosso país, juntamente com as estratégias governamentais para o tratamento da RCU e doença de Crohn. O conhecimento científico sobre a adesão ao tratamento de doenças crônicas é amplamente difundido entre a comunidade médica (1) e não há motivos para imaginar que existam grandes diferenças de comportamento do paciente ao longo dos anos, em se tratando do uso de medicamentos de maneira diária e contínua. Este conhecimento, aliás, está muito bem estabelecido também para a doença inflamatória intestinal, através de vários estudos publicados (2-7). A mesalazina em grânulos atualmente disponível no SUS (500mg) já é largamente utilizada por muitos dos especialistas do GEDIIB. A incorporação de uma forma farmacêutica ainda mais confortável e prática ao paciente, com benefícios de adesão e pelo mesmo custo atual, vai ao encontro deste conhecimento consensual de que a adesão, ou compliance, é inversamente proporcional ao número de doses diárias de qualquer medicação (1). Considerando os comentários acima apresentados bem como o resultado da consulta aos associados via internet e a informação científica atualmente disponível a respeito do tratamento desta doença</p>	<p>Clique aqui</p>

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>com mesalazinas, além do fato de que continuam disponíveis para a comunidade médica as outras opções terapêuticas já presentes no SUS e, ainda, que a incorporação desta forma farmacêutica não acarretará em maior ônus para o erário público já sobrecarregado, reforçamos nosso parecer positivo quanto à incorporação desta nova tecnologia de mesalazina em forma de sachê com 2g. Atenciosamente. Referências Bibliográficas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. Clin Ther. 2001 Aug;23(8):1296-310. PubMed PMID: 11558866. 2. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. Am J Med. 2003 Jan;114 (1):39-43. 3. Lakatos PL, Lakatos L. Once daily 5-aminosalicylic acid for the treatment of ulcerative colitis; are we there yet? Pharmacol Res. 2008 Sep-Oct;58(3-4):190-5. doi: 10.1016/j.phrs.2008.08.003. 4. Higgins PD, Rubin DT, Kaulback K, Schoenfield PS, Kane SV. Systematic review: impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acid products on the frequency and cost of ulcerative colitis flares. Aliment Pharmacol Ther. 2009 Feb 1;29(3):247-57. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03865.x. 5. Horne R, Parham R, Driscoll R, Robinson A. Patients' attitudes to medicines and adherence to maintenance treatment in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2009 Jun;15(6):837-44. doi: 10.1002/ibd.20846. 6. Rubenstein JH, Waljee AK, Jeter JM, Velayos FS, Ladabaum U, Higgins PD. Cost effectiveness of ulcerative colitis surveillance in the setting of 5-aminosalicylates. Am J Gastroenterol. 2009 Sep;104(9):2222-32. 7. Moshkovska T, Stone MA, Smith RM, Bankart J, Baker R, Mayberry JF. Impact of a tailored patient preference intervention in adherence to 5-aminosalicylic acid medication in ulcerative colitis: results from an exploratory randomized controlled trial. Inflamm Bowel Dis. 2011 Sep;17(9):1874-81. doi: 10.1002/ibd.21570. <p>Dr. Sender Misputzen Presidente do GEDIIB</p>	
07/05/2013	Secretaria Estadual de Saúde	Embora não existam estudos adequados quanto a melhores resultados do emprego da mesalazina em sachê, levando-se em consideração que o resultado do tratamento é o mesmo, que o preço é igual, seria desejável a disponibilização da forma sachê para aqueles pacientes que relutam em tomar comprimidos. A disponibilização das 2 formas do medicamento colaboraria para a maior adesão ao tratamento e melhora da qualidade de vida destes doentes, o que implicará em melhores resultados com suas já conhecidas consequências (diminuição de internações e postergamento de operações)	-
07/05/2013	Associação de pacientes	Diversos pacientes do grupo estão utilizando. Chegou num momento em que o tratamento anterior não oferecia mais uma resposta favorável. Os médicos que acompanhavam esses pacientes prescreveu o tysabri e hoje estão se dando muito bem; com mais disposição para viver o dia a dia.	-

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
07/05/2013	Empresa	<p>Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias - CONITEC Ministério da Saúde São Paulo, 7 de maio de 2013. Assunto: Consulta Pública da CONITEC/SCTIE Nº15/2013 Considerações sobre o medicamento Pentasa® (mesalazina em grânulos – sachê 2g) para o tratamento de colite ulcerativa Prezados Senhores, Laboratórios Ferring Ltda, com sede na Cidade de São Paulo, Estado de São Paulo, na Praça São Marcos, 624, Alto de Pinheiros, inscrita no CPNJ/MF sob o n.º 74.232.034/0001-48, por seus representantes legais abaixo assinados, vem, respeitosamente, por meio desta, contribuir com a Consulta Pública da CONITEC/SCTIE Nº15/2013, iniciada em 19 de abril de 2013. A empresa entende a importância da estruturação e transparência dos processos de incorporação para a saúde pública e o impacto de tal política na saúde dos pacientes brasileiros e gostaria de realizar as seguintes considerações para a Consulta Pública da CONITEC/SCTIE Nº15/2013: Preço proposto para incorporação Conforme descrito no dossiê, a empresa já fornece para o Ministério da Saúde (MS) o medicamento Pentasa® (mesalazina em grânulos) na apresentação de 0,5g em comprimidos. Assim, a empresa reforça seu compromisso de comercializar o Pentasa® (mesalazina em grânulos) na apresentação de 2g em sachê, pelo mesmo preço por grama da apresentação atualmente disponível, equivalente a um custo mensal de R\$ 294,00 (SES-SP), conforme tabela abaixo: Apresentação Preço de venda ao MS Preço por g Custo mensal do tratamento Pentasa® (mesalazina em grânulos) na apresentação de 0,5g em comprimidos 2,45 por comprimido de 0,5g 4,9 294,00 Pentasa® (mesalazina em grânulos) na apresentação de 2g em sachês 9,8 por sachê de 2g 4,9 294,00 Adesão ao tratamento Reforçamos que um dos grandes desafios para o tratamento da Colite Ulcerativa é a adesão ao tratamento pelos pacientes. Isso se torna um grande problema de saúde, já que o tratamento e a manutenção da fase de remissão da doença necessitam de grandes períodos de administração do medicamento e a taxa de utilização está diretamente relacionada aos desfechos clínicos do paciente. A não aderência acarreta uma potencial piora na qualidade de vida dos pacientes, com aumento no risco de recaídas sintomáticas, risco de neoplasia colorectal e risco aumentado de cirurgia de colectomia. Assim, é essencial levar em consideração a adesão do paciente ao tratamento. Nesse sentido, é importante avaliar também a preferência dos pacientes. Estudos controlados e randomizados têm demonstrado uma maior preferência dos pacientes pela posologia de uma tomada diária em comparação a três tomadas (1-4). Além disso, a empresa gostaria de apresentar alguns estudos adicionais sobre aderência: Estudos Achados Estudo de longo prazo sobre a aderência ao tratamento com mesalazina oral para colite ulcerativa (5). Estudo realizado no sistema de saúde dos veteranos de guerra dos Estados Unidos da América (Veterans Affairs - VA) com objetivo de avaliar o impacto da não aderência no agravamento da doença. Os dados de mais de 13 mil pacientes foram avaliados e os resultados demonstraram que a baixa aderência tem um aumento no risco de agravamento da doença em relação aos paciente com maior aderência. Estudo exploratório randomizado e controlado sobre a aderência ao tratamento com 5-aminosalicilatos para colite ulcerativa (6) O incluiu 71 pacientes e identificou que a causa mais comum da não-aderência ao tratamento é dificuldade de lembrar de tomar a medicação (68% dos casos). Conclusão Com o mesmo valor já desembolsado pelo Ministério da Saúde, seria possível oferecer um tratamento mais efetivo na manutenção da remissão em pacientes com Colite Ulcerativa, uma vez que a apresentação do medicamento Pentasa® (mesalazina – sachê 2g) é efetiva e relacionada à maior adesão do paciente em comparação a posologias com múltiplas doses diárias. Comentários sobre os apontamentos</p>	<p>Clique aqui</p>

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>feitos pela CONITEC. Além do exposto acima, a empresa faz os seguintes comentários sobre os apontamentos feitos Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 64: Apontamentos CONITEC Comentários “O estudo de Victoria (2009) baseou-se em região do interior de São Paulo e incluiu população a partir de 15 anos. Seria conveniente considerar as implicações da generalização do estudo para a população brasileira.” Este é o único dado brasileiro. “Considerando-se que a aderência ao tratamento em períodos maiores em geral tende a diminuir, seria fundamental analisar-se cenário com período além de 12 meses e levando-se em consideração a potencial redução de efetividade.” Não foi a proposta do estudo, dado que as publicações analisam resultados em 12 meses. Não há estudos com tempo mais longo, mas de forma geral, uma tomada ao dia tem aderência superior a mais de uma. “Não há referências a estudos nacionais de aderência ou estimativas de extrapolação de comparabilidade a partir de estudos realizados em outros países.” Não há estudos nacionais nem há como estimar objetivamente para a população local dado a completa falta de dados brasileiros. “O estudo deixou de ser avaliado por tratar-se de comparação de doses diferentes de mesalazina daquelas apresentadas pela proponente. Adicionalmente, equivalência entre diferentes apresentações de 5-ASA e comparações entre diferentes intervalos de administração da mesma droga não foram avaliados nesta revisão sistemática”. Seria consistente, do ponto de vista científico, considerar os ensaios clínicos apresentados pelo proponente com dosagens diferentes da droga, pois analisam uma substância pouco absorvida e que tem sua eficácia avaliada pela capacidade de distribuição tópica intestinal e sua ação local na mucosa, conforme apontado pelo próprio relatório. Esta característica peculiar dos 5-aminossalicilatos, que os faz uma categoria de “ação tópica” embora de administração oral, talvez seja a explicação do porque pequenas alterações nas formas farmacêuticas existentes produzam resultados clínicos semelhantes, apesar de não haver estudos “head-to-head” entre as mesmas. As publicações de Ford (2011), Sutherland (2006), Sandbord (2010), Kamm (2008), Prantera (2009) e Kane (2003) são a melhor evidência científica disponível no momento, inclusive corroborados pela última revisão da Cochrane (mais alto grau de evidência científica) exatamente sobre o uso de mesalazinas na manutenção da remissão da RCU (1). Nele, ressalta-se que parece não haver diferença de eficácia e segurança entre as várias formulações disponíveis do mercado e que a dose de uma vez ao dia é tão eficaz e segura quanto às doses convencionais (divididas) atualmente utilizadas. Ainda, doses maiores (ex. 4 g/dia) também são tão seguras quanto e não estão associadas a maiores efeitos colaterais. “Em relação à efetividade, o estudo de Dignass (2009) já foi comentado acima, salientado novamente que foi um delineamento uni cego, de não inferioridade, faltando detalhes sobre geração da randomização, com potencial viés na interpretação de seus resultados.” A crítica sobre o delineamento do estudo de Dignass (2009) (3) pelo fato do mesmo ser “uni-cego”, trata-se justamente do que está sendo testado, a diferença entre as posologias terapêuticas e, portanto, não seria possível “cegar” o braço dos pacientes que estariam utilizando apenas uma vez ao dia, pois é exatamente essa diferença que está sendo avaliada e o cegamento bilateral invalidaria a hipótese inicial. O delineamento neste caso, portanto, é o que é possível de ser realizado. Entretanto, também sobre isso, corroboramos a necessidade da realização de estudos clínicos brasileiros apontada pela CONITEC sobre adesão e qualidade de vida nas condições da nossa população, mas isso não invalida os achados do autor sobre seus resultados apresentados. Estes estudos, entretanto, não existem até o momento e</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>acreditamos que um esforço conjunto dos participantes do tratamento desses doentes, como governo e a comunidade científica, possa gerar esta análise e informações no futuro. “Os resultados de efetividade dos estudos baseiam-se em indução da remissão da colite ulcerativa e sua manutenção, sem considerar diretamente casos de colectomia evitados, como empregado no modelo.” A árvore de decisão foi baseada no ciclo natural da doença em que os pacientes que não entram em remissão com tratamento medicamentoso podem ter que fazer colectomia. “Embora a escolha de indução da remissão da colite ulcerativa e sua manutenção sejam medidas adequadas de efetividade, não dimensionam globalmente as consequências das estratégias empregadas. Outras medidas de desfecho, como qualidade de vida poderiam avaliar novas dimensões das estratégias terapêuticas e favorecer a comparabilidade entre custos e desfechos de diferentes tratamentos e outros programas que competem pelos mesmos recursos.” Não há estudos de qualidade de vida e a remissão de colite é o principal parâmetro usado em estudos clínicos e na prática médica (2). “Não foram apresentados os custos com casos prevalentes, conseqüentemente os dados devem estar subestimados. As modalidades de tratamento também poderiam diferir de acordo com o tempo de doença da amostra estimada. A maioria dos estudos avaliaram pacientes em remissão, já diagnosticados (casos prevalentes), desta forma, extrapolar os dados de efetividade para casos incidentes não seria a melhor aplicação ao modelo.” A argumentação sobre a suposta extrapolação dos dados de custo da população prevalente para a incidente pode estar afetada, uma vez entendida a apresentação clínica da doença. A análise se faz da doença em fase de manutenção e realmente trata-se da população prevalente, conforme os comentários da CONITEC. Entretanto, a população incidente, além de ser muito menor que a prevalente, nunca estará em fase de manutenção, pois o diagnóstico de novos casos não se faz de maneira incidental mas, sim, na fase aguda da doença, onde o esquema de tratamento é diferente e o paciente apresenta-se muito sintomático, necessitando de abordagem medicamentosa diferente e, muitas vezes, também cirúrgica. A crítica sobre a extrapolação, portanto, perde consistência neste tipo de comportamento clínico. (7) “O estudo de Victoria incluiu população a partir de 15 anos de idade e foi realizado no interior de São Paulo. Não há referência de como os dados foram ajustados ou extrapolados.” Não houve extrapolação de dados, os dados usados foram os publicados. “Não foi apresentado detalhamento de recursos utilizados em todas as fases e modalidades de tratamento: consultas, exames, efeitos adversos. Deve-se considerar nesse contexto particularmente as características nacionais, clínicas, sócio-demográficas, padrões de tratamento e sistema de saúde.” O detalhamento se encontra no arquivo com o modelo. “Não está detalhado como foi estabelecida a maior aderência com dose única. Conforme comentário acima, o único estudo, Kane (2008), não apresenta validade interna nem externa robustas. Não há referência a estudos que tenham avaliado a população brasileira em efetividade ou aderência. A aderência deve diminuir no decorrer dos anos, não foi apresentada consideração sobre este parâmetro no modelo.” Os dados de aderência à dose única diária são gerais e não se restringem apenas aos pacientes com retocolite ulcerativa. O modelo previu horizonte de um ano com base nos estudos existentes e para evitar fazer extrapolações. Esperamos que nossas contribuições sejam consideradas no processo de decisão sobre a incorporação do medicamento Pentasa® (mesalazina – sachê 2g). Atenciosamente, Laboratórios Ferring Ltda. Referências 1. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Borner N, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with</p>	

Data	Tipo de instituição	Contribuição	
		Descrição da contribuição	Referência
		<p>quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009 Jul;7(7):762-9.2. Kruis W, Kiudelis G, Racz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. Gut. 2009 Feb;58(2):233-40.3. Sandborn WJ, Korzenik J, Lashner B, Leighton JA, Mahadevan U, Marion JF, et al. Once-daily dosing of delayed-release oral mesalamine (400-mg tablet) is as effective as twice-daily dosing for maintenance of remission of ulcerative colitis. Gastroenterology. 2010 Apr;138(4):1286-96, 96 e1-3.4. Kane S, Huo D, Magnanti K. A pilot feasibility study of once daily versus conventional dosing mesalamine for maintenance of ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003 May;1(3):170-3.5. Khan N, Abbas AM, Bazzano LA, Koleva YN, Krousel-Wood M. Long-term oral mesalazine adherence and the risk of disease flare in ulcerative colitis: nationwide 10-year retrospective cohort from the veterans affairs healthcare system. Aliment Pharmacol Ther. 2012 Oct;36(8):755-64.6. Moshkovska T, Stone MA, Smith RM, Bankart J, Baker R, Mayberry JF. Impact of a tailored patient preference intervention in adherence to 5-aminosalicylic acid medication in ulcerative colitis: results from an exploratory randomized controlled trial. Inflamm Bowel Dis. 2011 Sep;17(9):1874-81.7. Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. Arq Gastroenterol. 2010 Jul-Sep; 47(3):313-25. PubMed PMID: 21140096.</p>	
08/05/2013	Instituição de saúde / hospital	<p>Como a doença Inflamatória intestinal , principalmente a retocolite ulcerativa , que tem indicação principal do uso da mesalazina , necessita da mesma dose , que induz, na fase aguda a remissão , para a fase de manutenção . Entendendo que a dose na maioria das vezes é de 4g , a existência da formula sachê 2g , facilita o uso da medicação.Outro fato que fala a favor da dose maior se mais eficaz é de que não existe mais a venda ,na maioria dos país as formulações de 500mg.A possibilidade de um dose maior diminuir falta de aderência é crível , embora seja difícil de provar em estudos de drogas multicêntricos este fato, devido a vigilância para evitar a falta de adesão.</p>	-