

Contribuições da Consulta Pública sobre Infiximabe para retocolite ulcerativa - CONITEC

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
26/02/2014	Instituição de ensino	Solicitação para incorporação do medicamento infiximabe para o tratamento da retocolite ulcerativa refratária a corticóide.	
27/02/2014	Secretaria Municipal de Saúde	Umportante pra os casos que temos que sempre acabam no ambito da judicialização para fornecimento, sugerimos que seja dispensados noprograma de especialidade medinte a protocolos especificos	

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
10/03/2014	Empresa	<p>CONTRIBUIÇÃO À CONSULTA PÚBLICA Nº 02, DE 17 DE FEVEREIRO 2014 COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS – CONITEC PROPOSTA APRESENTADA Criada com a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), órgão colegiado de caráter permanente, integrante da estrutura regimental do Ministério da Saúde, tem por objetivo assessorar o Ministério nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde, bem como na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Considerando que as incorporações da CONITEC devem seguir os princípios da Medicina Baseada em Evidências e serem formulados com base na revisão criteriosa da literatura e na melhor evidência científica disponível; Considerando que a Retocolite Ulcerativa, juntamente com a doença de Crohn, é uma das Doenças Inflamatórias Intestinais, com pico de incidência entre 20 e 40 anos de idade, justamente na idade laboral produtiva, e que pacientes portadores da doença com resposta inadequada às terapias convencionais necessitam de novas alternativas terapêuticas; Considerando que a indicação contemplada na bula do medicamento infliximabe está suportada pelas evidências disponíveis através de estudos clínicos fase III, randomizados, duplo-cego, para a utilização do medicamento em retocolite ulcerativa; Considerando as recomendações dos consensos brasileiro e europeu para a utilização da terapia imunobiológica no manejo de pacientes com retocolite ulcerativa, baseadas em ampla evidência disponível para a utilização de imunobiológicos tanto no curto quanto no longo prazo; e Considerando também deliberação positiva da antiga CITEC (Comissão de Incorporação de Tecnologias), antecessora da atual CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias), sobre a incorporação de infliximabe em Retocolite Ulcerativa, em 29/09/2010; No contexto da atual Consulta Pública, sugerimos que:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Para o tratamento medicamentoso da doença grave ou fulminante, a utilização de infliximabe e ciclosporina seja igualmente recomendada, ficando a critério do médico assistente a opção de escolha entre um ou outro, conforme perfil do paciente, bem como seja recomendada a continuidade do tratamento com infliximabe a fim de manter a atividade da doença sob controle; 2. Para pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave com resposta inadequada aos tratamentos convencionais com aminosalicilatos, corticoides e imunossuppressores, infliximabe seja incluído como opção de tratamento. <p>JUSTIFICATIVA “DOENÇA GRAVE OU FULMINANTE” Para pacientes com retocolite ulcerativa fulminante, a presente consulta pública propõe o uso de ciclosporina intravenosa, seguida de ciclosporina por via oral, como terapia de escolha, baseada em um estudo clínico em pacientes hospitalizados com RCU grave refratários a corticoide. Este estudo fornece informação de que infliximabe é pelo menos tão eficaz quanto a ciclosporina como terapia de resgate no curto prazo e com uma boa chance (80%) de evitar colectomia após 14 semanas, e, com o acúmulo de evidências da sua eficácia e segurança no longo prazo, infliximabe pode ser a melhor opção no manejo em pacientes hospitalizados com RCU grave refratários a corticoide. Ainda, segundo Consenso do GEDII Bvi, a terapia de resgate pode ser feita com ciclosporina IV ou infliximabe. Ambas são eficazes e apresentam vantagens e desvantagens. A ciclosporina age mais rápido, mas apresenta maior número de efeitos colaterais, sendo alguns deles graves e irreversíveis. Já a terapia com o infliximabe apresenta menos efeitos colaterais, mas o tempo de resposta parece ser mais longo.</p>	<p>Clique aqui</p>

Considerando a experiência atual com o infliximabe e os efeitos colaterais da ciclosporina, o consenso recomenda que a terapia de resgate inicial seja feita com o infliximabe e a proctocolectomia indicada na falha do tratamento de resgate com uma dessas medicações. Em linha, o 2º Consenso Europeu recomenda que, para pacientes refratários à corticoterapia E.V., poderá ser utilizado tratamento com ciclosporina ou infliximabe. “ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO DE DOENÇA LEVE OU MODERADA DE COLITE ESQUERDA E PANCOLITE” Os principais objetivos do tratamento clínico da Retocolite Ulcerativa (RCU) são induzir e manter remissão clínica, induzir e manter a cicatrização da mucosa, reduzir ou descontinuar o uso de corticosteroides, melhorar a qualidade de vida dos pacientes, obter e manter um estado nutricional adequado. Conforme diretrizes clínicas nacionais, e proposto através da presente consulta pública, o tratamento clínico da RCU deve ser instituído conforme a gravidade e a extensão da doença. O tratamento medicamentoso compreende principalmente as terapias convencionais a base de aminossalicilatos (sulfassalazina ou mesalazina), corticosteroides e/ou imunossupressores, tendo como objetivo tratar a fase aguda e, após, manter a remissão da doença. Evidência disponível mostra que, principalmente devido à falha do tratamento medicamentoso, após 5 anos do diagnóstico existe elevada probabilidade dos pacientes serem submetidos à colectomia. iv Dessa forma, fazem-se necessários novas alternativas para o tratamento da RCU ativa sem resposta ou com resposta inadequada às terapias convencionais. Foram realizados dois estudos clínicos em pacientes adultos com colite ou retocolite ulcerativa moderada a gravemente ativa (pontuação Mayo 6 a 12; subpontuação de endoscopia ≥ 2) com resposta inadequada aos tratamentos convencionais, nos quais os pacientes foram randomizados para receber placebo ou infliximabe (5 mg/kg ou 10 mg/kg) intravenoso nas semanas 0, 2 e 6, e então a cada 8 semanas até a semana 46 (estudo ACT 1) ou até a semana 22 (estudo ACT 2). Os pacientes foram então acompanhados até a semana 54 no ACT 1 e até a semana 30 no ACT 2. iv Os resultados dos estudos mostram que, no estudo ACT 1, 69% dos pacientes que receberam infliximabe 5mg/kg e 61% daqueles que receberam 10 mg/kg tiveram resposta clínica na semana 8, comparado com 37% do grupo placebo, tendo sido resposta definida como uma diminuição na pontuação Mayo de pelo menos 3 pontos e pelo menos 30%, acompanhada de diminuição na subpontuação para sangramento retal de pelo menos 1 ponto ou uma subpontuação absoluta de sangramento retal de 0 ou 1. Já no estudo ACT 2, 64% dos pacientes que receberam infliximabe 5mg/kg e 69% daqueles que receberam 10 mg/kg tiveram resposta clínica na semana 8, comparado com 29% do grupo placebo. Em ambos os estudos, os pacientes que receberam infliximabe tiveram maior probabilidade de ter resposta clínica na semana 30. No ACT 1, mais pacientes que receberam infliximabe 5 mg/kg ou 10 mg/kg tiveram resposta clínica na semana 54 (45% e 44%, respectivamente) do que aqueles que receberam placebo (20%). iv Os pacientes dos estudos ACT 1 e ACT 2 que tiveram benefício clínico com o tratamento com infliximabe, foram elegíveis para participar do estudo de extensão de longo prazo e receber infliximabe por mais 3 anos. 229 participaram da extensão de longo prazo, e os resultados mostram que a proporção de pacientes cuja pontuação da Avaliação Global do Médico foi indicativa de sem atividade da doença ou com doença leve foi mantida durante o estudo de extensão; 76,5% na extensão semana 0 e variou entre 90,0% e 94,3% durante a extensão semana 152. Os resultados do estudo mostram também que a melhora na pontuação do Questionário Doença Inflamatória

Intestinal observada nos estudos ACT 1 e ACT 2 foi mantida. Durante a extensão de longo prazo, o perfil de segurança de infliximabe foi consistente com aquele dos estudos pivotais; nenhum evento adverso novo ou inesperado foi observado. A conclusão dos estudos foi de que o tratamento de longo prazo com infliximabe por até 3 anos adicionais foi efetiva e bem tolerada pelos pacientes. Em resumo, os resultados de eficácia e segurança dos estudos iv,x demonstram que, em pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave com resposta inadequada aos tratamentos convencionais, tanto na fase de indução quanto na de manutenção do tratamento, infliximabe demonstrou eficácia na: Indução e manutenção da resposta clínica; Redução dos sinais e sintomas da doença; Indução da cicatrização da mucosa; Melhora na qualidade de vida dos pacientes; Redução ou descontinuação do uso de corticosteroides; Redução da hospitalização relacionada à colite ou retocolite ulcerativa. Essas evidências serviram de suporte para a aprovação da utilização de infliximabe em RCU no Brasil, e estão em linha com a bula do medicamento atualmente aprovada. v. Ainda, de acordo com recomendações do Consenso do Grupo de Estudos da Doença Inflamatória Intestinal no Brasil (GEDIIB) sobre Tratamento da Doença Inflamatória Intestinal vi, a terapia biológica vem sendo utilizada cada vez mais no tratamento das Doenças Inflamatórias Intestinais (DII), e deve ser reservada para casos moderados ou graves e refratários a outros tratamentos. Neste grupo de pacientes estão incluídos os pacientes que fizeram uso prévio de corticosteroides apresentando dependência ou mesmo refratariedade a este tratamento. Para o grupo de pacientes com DII dependente de corticoide, o tratamento com imunossupressor ou anti-TNF (mecanismo de ação de infliximabe) está indicado no auxílio da retirada do corticoide. Pacientes que não estão em uso de imunossupressor deverão receber AZA/6-MP ou MTX e naqueles que já utilizam estas medicações ou são intolerantes a elas, a terapia com anti-TNF está indicada. Em pacientes com DII refratária ao corticoide, o anti-TNF age mais rapidamente e é o tratamento de escolha nestes pacientes. Esta indicação de utilização está também em linha com o 2º Consenso Europeu baseado em evidências sobre o diagnóstico e tratamento da RCUvii, que recomenda a utilização de terapia anti-TNF em pacientes com doença moderada refratários à corticoterapia por via oral. “IMPACTO ORÇAMENTÁRIO” Em relação ao impacto orçamentário apresentado no relatório, para a definição 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\$ 1.023,03. Entretanto, conforme publicação no DOU de 30/01/2014, o novo preço acordado é de R\$ 939,14. Assim sendo, considerando a mesma população de pacientes com as 3 doses de Infliximabe nos próximos 5 anos, o impacto seria conforme abaixo:

ANO	PACIENTES	CEAF/DAF/SCTIE/MS	R\$
1	16		3.561.218,88
2	154		2.862.498,72
3	102		3.403.443,36
4	50		3.944.388,00
5	98		4.485.332,64
TOTAL			18.256.881,60

A variação total nos 5 anos representa uma economia de R\$ 1.630.821,60 ou 8,2% do total. “INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES” Em relação às recomendações por parte das agências de avaliação de tecnologia em saúde, foram encontrados relatórios que avaliaram Infliximabe para o tratamento da Retocolite Ulcerativa nas seguintes bases, com as respectivas conclusões: • National Institute for Health and Care Excellence (Reino Unido): Infliximabe é recomendado como uma opção de tratamento para

pacientes com Retocolite Ulcerativa severa e aguda se ciclosporina for inapropriada para o paciente ou em caso de estudo clínico; xii•Food and Drug Administration (Estados Unidos): Infiximabe é indicado para o tratamento da Retocolite Ulcerativa em pacientes adultos e pediátricos pacientes com doença moderada a gravemente ativa que tiveram uma resposta inadequada à terapia convencional; xiii•Evaluation of Medicines for Human Use (Europa): Infiximabe, após a falha de outros tratamentos, é indicado para o tratamento da Retocolite Ulcerativa (doença que provoca a inflamação e úlceras na mucosa do intestino).

xivO relatório do National Institute for Health and Clinical Excellence (NHS), para Inglaterra e para Escócia, indica a incorporação de Infiximabe para o tratamento da RCU severa em pacientes que a ciclosporina é contraindicada ou clinicamente inapropriada.xvCONCLUSÃO Dessa forma, para a doença grave ou fulminante, e com base:(i) a conclusão do estudo sobre a eficácia similar entre infliximabe e ciclosporina; (ii) as considerações do estudo sobre a evidência existente de eficácia e segurança para a utilização de infliximabe no longo prazo, podendo ser a melhor opção no manejo desse perfil de pacientes; e (iii) as recomendações dos consensos brasileiro e europeu para a terapia de resgate na RCU, Sugerimos que: 1. A atual proposta para o tratamento medicamentoso da doença grave ou fulminante seja revisada, sendo igualmente recomendada a utilização de infliximabe ou ciclosporina, ficando a critério do médico assistente a opção de escolha entre um ou outro, conforme perfil do paciente, bem como a recomendação da continuidade do tratamento com infliximabe a fim de manter a atividade da doença sob controle. 2. O preço de aquisição de Infiximabe seja atualizado para R\$ 939,14 por frasco-ampola, conforme DOU de 30/01/2014. Para a retocolite ulcerativa moderada a grave, considerando: (i) a necessidade atualmente não atendida dos pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave com resposta inadequada aos tratamentos convencionais; (ii) a indicação para utilização de infliximabe em RCU aprovada na bula do medicamento; (iii) as recomendações dos consensos brasileiro e europeu para o tratamento da RCU; e (iv) a liberação positiva da antiga CITEC (Comissão de Incorporação de Tecnologias), antecessora da atual CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde), sobre a incorporação de infliximabe em Retocolite Ulcerativa no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) em 29/09/2010, viii Sugerimos que: 3. A atual proposta para o tratamento medicamentoso da RCU seja revisada, e que infliximabe seja considerado, tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção do tratamento, para pacientes com retocolite ulcerativa moderada a grave com resposta inadequada aos tratamentos convencionais.   REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS Criação da CONITEC. Acessado em 05/03/2014: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/258-secretaria-sctie/areas-da-sctie/dgits/conitec/l1-conitec/9006-conitec> Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2006; 3(7):390-407. Jewell DP. Ulcerative colitis. In: Feldmann M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. 6th edition. Philadelphia, WB Saunders Co. 1998. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353(23):2462-2476. Bula do medicamento Remicade® (infliximabe). Brazilian Study Group of Inflammatory Bowel Diseases. Consensus guidelines for the management of inflammatory bowel disease. Arq Gastroenterol 2010; 47(3):313-25. Dignass A et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and

Dt. contrib.	Tipo de instituição	Descrição da contribuição	Referência
		<p>management of ulcerative colitis: current management. J Crohns Colitis 2012;6(10):991-1030. Deliberações CITEC – Incorporado, atualizado em 09/02/2012, página 21. Acessado em 30/08/2013: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Deliberacoes_CITEC_09_02_2012_Incorporados.pdf Laharie D et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. Lancet 2012;380(9857):1909-15. Pontes EL. Tratamento Clínico da Retocolite Ulcerativa. Em: Quilici FA, Miszputen SJ. Guia Prático Doença Inflamatória Intestinal: Edição 2010. Elsevier, 2010. Reinisch W et al. Long-term infliximabe maintenance therapy for ulcerative colitis. The ACT-1 and -2 extension studies. Inflamm Bowel Dis 2012;18:201–211.xii Relatório NICE. Acessado em 07/03/2014: http://www.nice.org.uk/TA163xii Bula Infliximabe FDA. Acessado em 07/03/2014: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/103772s5359lbl.pdf xiv Uso de Infliximabe na Europa. Acessado em 07/03/2014: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000240/human_med_001023.jsp&mid=WC0b01ac058001d124xv Infliximab for acute exacerbations of ulcerative colitis - NHS</p>	
10/03/2014	Associação de pacientes	Atualização da terapêutica da Retocolite Ulcerativa. Descrevemos o tratamento completo, com os princípios e fundamentados em referências nacionais e internacionais.	Clique aqui