

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Mesalazina grânulos
(2 gramas sachê) para o
tratamento de Retocolite
Ulcerativa

Agosto de 2013

2013 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, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

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.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/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.....	1
2.	A TECNOLOGIA.....	14
3.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	14
3.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA	7
3.2	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE	14
3.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	18
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
5.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	22
6.	CONSULTA PÚBLICA	22
7.	DELIBERAÇÃO FINAL	24
8.	DECISÃO FINAL	24
9.	REFERÊNCIAS	25

1. A DOENÇA

A Colite ulcerativa e a Doença de Crohn são as duas formas principais de doenças inflamatórias intestinais. Apesar de algumas características em comum, elas podem ser diferenciadas por predisposições genéticas, fatores de risco e diferentes aspectos clínicos, endoscópicos e histológicos. A etiologia ainda é desconhecida, no entanto, indivíduos suscetíveis parecem apresentar resposta imunológica alterada à flora comensal na mucosa, resultando em inflamação¹.

Na retocolite ulcerativa a inflamação é restrita à superfície mucosa, inicia-se, geralmente, no reto e estende-se a todo o cólon.

A América do Norte e norte da Europa apresentam as mais altas taxas de incidência de colite ulcerativa, variando entre 9 a 20 casos por 100 mil pessoas-ano e prevalência de 156 a 291 casos por 100 mil pessoas. As taxas são menores no hemisfério sul e países orientais. A incidência tem aumentado nos países com estilo de vida industrializado, sugerindo que fatores ambientais podem ser fundamentais no desencadeamento do início da doença. A colite ulcerativa apresenta um padrão bimodal de incidência, entre as idades de 15- 30 anos e entre 50-70 anos². Não há predomínio em relação ao sexo ou aumento discreto nos homens³. História familiar de doença inflamatória intestinal é o fator de risco independente de maior importância⁴. O risco é particularmente alto nos parentes de primeiro grau (5,7–15,5%) dos pacientes com colite ulcerativa apresentam parente de primeiro grau com a mesma doença^{5,6}.

A incidência de colite ulcerativa é maior também nas áreas urbanas. Esses achados podem ser parcialmente explicados pela facilidade de acesso ao sistema de saúde e qualidade dos dados clínicos coletados. Melhora das condições sanitárias deve reduzir o risco de exposição a infecções entéricas durante a infância, restringindo a maturação do sistema imune na mucosa, resultando numa resposta imune inapropriada quando exposta a microorganismos, tardiamente^{3,7,8}. Episódios prévios de infecção intestinal (*Salmonella* spp, *Shigella* spp, and *Campylobacter* spp) dobram o risco de desenvolvimento de colite ulcerativa^{9,10}.

O diagnóstico da colite ulcerativa é baseado nos sintomas clínicos e confirmado por achados objetivos na endoscopia e histologia¹¹. Devem-se afastar causas infecciosas e não infecciosas (má-absorção, neoplasias e diarreia induzida por drogas)¹².

Os pacientes com colite ulcerativa podem ser classificados como tendo a doença limitada ao reto (proctite), proctossigmoidite (quando afeta até a porção média do sigmoide), com envolvimento do cólon descendente até o reto (colite esquerda) e envolvimento de porções proximais à flexura esplênica (pancolite)¹³.

Muitos pacientes permanecem em remissão por longos períodos, mas a probabilidade de ausência de recidiva por 2 anos é de apenas 20%. As recidivas geralmente ocorrem na mesma região do cólon de agudizações prévias¹³.

A gravidade da doença é melhor avaliada pela intensidade dos sintomas e pode ser classificada pelos critérios estabelecidos por Truelove e Witts¹⁴ úteis na definição terapêutica.

As agudizações são classificadas em três categorias:

a) leve: menos de 3 evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e com velocidade de hemossedimentação normal

b) moderada: mais de 4 evacuações por dia com mínimo comprometimento sistêmico;

c) grave: mais de 6 evacuações por dia com sangue e com evidência de comprometimento sistêmico, como febre, taquicardia, anemia e velocidade de hemossedimentação acima de 30. Casos com suspeita de megacólon tóxico também devem ser considerados graves.

Os objetivos principais do tratamento da colite ulcerativa são redução dos sintomas e indução da remissão clínica, inclusive sem corticoides, prevenção de hospitalizações e cirurgias, cicatrização da mucosa e melhora da qualidade de vida¹⁵.

Pacientes com colite severa devem ser hospitalizados e realizar tratamento intravenoso com corticoides, pelo alto risco para colectomia¹⁶.

A possibilidade de colectomia está relacionada com a gravidade da doença, e presença de ulcerações colônicas profundas na admissão. Elevado número de evacuações, presença de sangue fecal e concentrações elevadas de PCR, após 3 dias de tratamento intensivo com corticoides^{17,18}.

Muitos pacientes não são aderentes a tratamentos com doses acima de duas a três administrações ao dia, o que pode resultar em redução de eficácia e aumento de risco de recorrência e pior prognóstico a longo prazo²⁷.

Embora a base do tratamento para colite ulcerativa seja clínico, 20 a 30% dos pacientes, eventualmente precisam de cirurgia.

Risco de câncer colo retal na colite ulcerativa está aumentado em pacientes com longa duração da doença comparados à população normal, com um risco de 2% após 10 anos de doença, 8% após 20 anos e 18% após 30 anos^{19,20}.

O tratamento compreende aminossalicilatos orais e por via retal, corticoides e imunossupressores. É feito de maneira a tratar a fase aguda e após, manter a remissão, sendo o maior objetivo reduzir a sintomatologia¹³.

Tratamento e esquema de administração⁴⁸

Tratamento da Proctite e Proctossigmoidite Leve a Moderada

Pacientes com proctite leve a moderada devem ser tratados com um supositório de mesalazina de 1 g por dia durante a fase aguda²¹. Pacientes com proctossigmoidite devem ser tratados com enemas de mesalazina de 1 g/dia. Os pacientes intolerantes ou que não tiverem condições de aderir à terapia por via retal podem alternativamente ser tratados como preconizado para a pancolite. Obtida a remissão dos sintomas, os pacientes deverão ser manejados de acordo com o item *manutenção da remissão clínica*.

Tratamento da Colite Esquerda e da Pancolite Leve a Moderada

Inicia-se com sulfassalazina 500 mg/dia, por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente, para atingir 2 g de 12 em 12 horas (dose diária total de 4 g). **Os pacientes que desenvolverem reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfassalazina podem utilizar mesalazina na dose de 800 mg de 6 em 6 horas por via oral.** Após melhora, as doses devem ser reduzidas: sulfassalazina, reduzir para 1 g de 12 em 12 h; mesalazina, reduzir para 800 mg de 12 em 12 h.

Nos casos moderados, alternativamente, pode ser usada prednisona na dose de 40 mg por dia, por via oral, sendo que, após a melhora, esta dose deve ser reduzida 5-10 mg por semana até 20 mg por dia, reduzindo-se então 5 mg por semana até 5 mg por dia e, após, reduzindo-se 2,5 mg por semana até a retirada completa. Em casos que responderem apenas parcialmente à prednisona, ou em que não se consiga reduzir a dose do corticoide sem recaídas, deve-se iniciar o uso de azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia. Casos refratários a essa terapia devem ser tratados como sendo doença grave.

Tratamento da Doença Grave

Os pacientes com doença leve a moderada que não responderem às medidas preconizadas acima, da mesma forma que os pacientes com doença grave, devem ser tratados em ambiente hospitalar com hidrocortisona 100 mg IV de 8 em 8 h por 7 a 10 dias²². Se não houver melhora, esses pacientes devem ser tratados com ciclosporina IV em centros especializados ou com colectomia de urgência. Deve-se evitar o uso de narcóticos ou de medicações com efeito anticolinérgico. Havendo

melhora, a hidrocortisona deve ser substituída por prednisona, sendo então seguido o tratamento preconizado para proctite leve a moderada.

Manutenção da Remissão Clínica

Pacientes que tenham tido um episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Os demais devem fazer terapia de manutenção por via oral^{22,23}. Inicia-se com sulfassalazina 500 mg por dia, por via oral, elevando-se a dose, gradualmente, conforme a tolerância do paciente, para atingir 1 g de 12 em 12 horas (dose diária total de 2 g).

Em casos que desenvolvam reações alérgicas, discrasias sanguíneas, hepatite, pancreatite, dor abdominal de forte intensidade ou algum outro efeito adverso grave ao uso da sulfassalazina pode-se utilizar mesalazina na dose de 800 mg de 12 em 12 horas, por via oral. Para pacientes que tiverem mais de duas agudizações em um ano ou que não consigam reduzir a dose de corticoide sem nova recidiva pode-se iniciar azatioprina 2-2,5 mg/kg/dia ou 6-mercaptopurina 1-1,5 mg/kg/dia. Para pacientes que necessitam do uso continuado de azatioprina/ 6-mercaptopurina por longos períodos deve ser considerada a possibilidade de se realizar colectomia, como forma de evitar as complicações do uso continuado²².

Em pacientes com proctite ou proctossigmoidite, alternativamente aos aminossalicilatos por via oral, pode ser feita terapia de manutenção com um supositório de liberação lenta de mesalazina 1g 3 vezes por semana^{22,24,25,26}. Pacientes que tiverem agudização em uso de supositórios 3 vezes por semana devem passar a usá-los diariamente²⁶.

Para colite leve ou moderada as recomendações do *American College of Gastroenterology* são aminossalicilatos orais, mesalazina tópica ou esteroides tópicos⁴¹. Para manutenção da remissão em doença distal, supositórios de mesalazina em pacientes com proctite. Da mesma forma efetivos são sulfassalazina, componentes da mesalazina e balsalazida. Quando há falha na manutenção da remissão, em doença distal, 6-mercaptopurina (6-MP) ou azatioprina e infliximabe mostraram-se efetivos. Nos casos de doença leve ou moderada com colite extensiva e doença ativa, deve ser iniciada sulfassalazina 4 – 6 g ao dia ou aminossalicilatos até 4.8 g ao dia. Nos casos acima para a manutenção da remissão, sulfassalazina, olsalazina, mesalazina e balsalazida estão indicadas. Azatioprina ou 6-MP podem ser úteis como poupadores de corticoides em pacientes dependentes.

Em casos de colite severa refratária ao tratamento com dose máxima de corticoides, aminossalicilatos orais e medicações tópicas, devem ser tratados com infliximabe 5 mg / kg se não houver indicação de hospitalização imediata. Os casos de cirurgia devem ser reservados para hemorragia grave, perfuração e forte suspeita de carcinoma.

2. A TECNOLOGIAⁱ

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Mesalazina

Nome comercial: Pentasa® Sachê 2g

Fabricante: Laboratório Ferring Ltda.

A mesalazina é quimicamente denominada como ácido 5-amino salicílico ou 5-ASA. O exato mecanismo de ação da mesalazina ainda é desconhecido, embora pareça que ela deva estar presente em uma certa concentração no local de inflamação, sofrendo transformação em acetil 5-ASA. Baseado nos resultados clínicos, o valor terapêutico da mesalazina após a dose oral, parece ocorrer devido ao efeito local no tecido intestinal inflamado em vez do efeito sistêmico. A atividade terapêutica da mesalazina depende do contato local da mesalazina com a área inflamada da mucosa intestinal. A mesalazina é continuamente liberada na forma oral a partir do grânulo de liberação prolongada (Pentasa® Sachê) no trato gastrointestinal em quaisquer condições de pH intestinais.

Mesalazina 2 gramas na formulação de grânulos de liberação prolongada, na forma farmacêutica de sachê, em dose única diária para o tratamento da colite ulcerativa é uma nova apresentação do medicamento. Atualmente, o Ministério da Saúde fornece o medicamento (mesalazina em grânulos) na apresentação de 0,5g em comprimidos aos pacientes diagnosticados com Retocolite Ulcerativa na rede pública de saúde. De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (Portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002), **o medicamento deve ser administrado de três a quatro vezes por dia durante a manutenção da remissão.**

Apresentações: sachê de 1g com grânulos de liberação prolongada contendo mesalazina 1000 mg; sachê de 2g com grânulos de liberação prolongada contendo mesalazina 2000 mg.

Indicações aprovadas na ANVISA: Colite ulcerativa e Doença de Crohn.

Indicação proposta pelo demandante: Colite ulcerativa (manutenção da remissão)

Preço proposto para incorporação: Mesalazina em grânulos -sachê 2g Custo mensal para manutenção na fase de remissão (dose única diária) R\$ 258,00

A proponente indica que nova apresentação proporcionaria maior aderência dos pacientes resultando em maior efetividade do tratamento.

ⁱ Neste relatório, considere-se mesalazina = mesalamina.

A mesalazina 2g sachê está contraindicada em casos de hipersensibilidade aos salicilatos (ácido acetilsalicílico - AAS) ou a qualquer componente da formulação, nos casos de doença renal ou hepática séria. Pacientes alérgicos à sulfasalazina devem ter cautela ao utilizar mesalazina. Reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas por mesalazina (mio e pericardites) e discrasias sanguíneas sérias têm sido raramente relatadas com mesalazina.

Posologia: Adultos (pacientes acima de 18 anos de idade): Tratamento agudo: Dose individual de até 4 gramas divididas ao longo do dia (4 sachês de 1g ou 2 sachês de 2g). Tratamento de manutenção: Dose inicial recomendada de 2 g uma vez ao dia (2 sachês de 1g ou 1 sachê de 2g).

Efeitos adversos: diarreia, náusea, dor abdominal, dor de cabeça, vômitos e eczema. Reações de hipersensibilidade e febre podem ocorrer ocasionalmente.

No Brasil, *Pentasa* possui Reg. M.S.: 1.2876.0002 com as seguintes apresentações:

- Pentasa® Comprimido de Liberação Prolongada: Fabricado por: Ferring International.
- Pentasa® Supositório: Fabricado por: Pharbil Pharma GmbH Reichenberger Str.
- Pentasa® Enema: Fabricado por: Ferring AS.
- Pentasa® Comprimido de Liberação Prolongada, Pentasa® Supositório e Pentasa® Enema: Importado e distribuído por: Laboratórios Ferring Ltda.

No Brasil, mesalazina está disponível nas apresentações abaixo:

Detentor	Nome comercial	Concentração	Forma farmacêutica
Nycomed	MESACOL	500mg	sups
		800mg	com rev
Ferring	PENTASA	1000mg	sups retal
		500mg	com lib prol
	PENTASA ENEMA	10mg/mL	emul ret
Merck S/A	ASALIT	250mg	sups
		3,0 g	emul ret (po + diluente)
		400mg	com rev

(Fonte ANVISA -

http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/d6b84a804e6e6c53a931fdd762e8a5ec/Lista+A+Farmacos++Isolados_04_02_2013.pdf?MOD=AJPERES)

3. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Ferring International Center SA

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na solicitação por incorporação da tecnologia (tecnologia, indicação, comparadores), submetida pelo demandante.

3.1 Evidência Clínica:

Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011 Apr;106(4):601-16²⁸.

Revisão sistemática da literatura com meta-análise. Incluiu 11 ECR, e um total de 1502 pacientes, comparando o uso de 5-ASA a placebo na manutenção da remissão em pacientes portadores de Colite Ulcerativa. O risco de recidiva foi menor no grupo de pacientes recebendo 5-ASA (40,3% versus 62,6%; RR=0,65; IC 95% 0,55 a 0,76), sem diferença significativa entre o tipo de 5-ASA utilizado e a eficácia. Na análise dos estudos avaliando a mesalazina, o risco de recidiva foi de 42,2% neste grupo contra 65% no grupo placebo (RR=0,65; IC 95% 0,56 a 0,76). Os benefícios de 5-ASA se mantiveram independentemente do critério usado para definir recidiva, e quando se avaliou individualmente mesalazina, sulfassalazina e olsalazina, este último agente foi o único que não se mostrou significativamente superior a placebo.

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 sistemática²⁸.

Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2006(2):CD000544.²⁹.

Revisão sistemática e meta-análise de comparação direta entre 5-ASA e sulfassalazina. Incluiu 11 ECR. Quando se considerou os seis ECR avaliando outros 5-ASA que não a olsalazina, a comparação entre 5-ASA e sulfassalazina não mostra diferenças significativas (risco de falha OR=1,15; IC 95% 0,86 a 1,56). Não se observou diferenças entre 5-ASA e sulfassalazina quanto ao risco de desenvolvimento de eventos adversos.

O estudo não foi avaliado por tratar-se de comparação entre apresentações orais de ácido 5-aminosalicílico e não entre mesalazina mesma dose em diferentes intervalos de administração²⁹.

Dignass et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:762–769³⁰.

Ensaio clínico multicêntrico, randomizado, uni-cego, de não inferioridade. Incluídos 362 pacientes com colite ulcerativa em remissão. Os participantes receberam mesalazina oral 2 g uma vez ao dia (MUD) ou 1 g duas vezes ao dia (MDD) por 12 meses. O desfecho primário foi taxa de remissão em 1 ano baseado no *disease activity index score*. Dentre os desfechos secundários, foi avaliada a aderência à medicação entre os grupos, medida pelo número de sachês distribuídos e retornados, questionário auto-administrado e escala visual analógica.

Estudo comparando (mesalazina em grânulos, sachê 2g) dose única diária em comparação à mesma dose diária dividida em duas tomadas mostrou maior taxa de manutenção de remissão após 12 meses no grupo que tomou dose única diária (**70,9% versus 58,9%; p=0,024**).

Resultados

Analisando-se as características demográficas e clínicas, nota-se maior proporção de mulheres no grupo MDD (48%) em relação ao grupo MUD (46%). Também se observa maior proporção de pancolite no grupo MDD (31%) em relação ao grupo MUD (26%). Permaneceram em remissão 70.9% dos participantes no grupo 2 g/ uma vez ao dia (MUD) vs. 58.9% 1g/ duas vezes ao dia (MDD) com uma diferença de 11.9% (95% IC, 1.4 –22.5). Aderência medida pela contagem da medicação tomada não foi estatisticamente diferente entre os grupos. Pela escala visual analógica a aderência foi maior no grupo MDU somente nas segunda e terceira visitas, mas não ao término do estudo. De modo geral, houve maior incidência de eventos adversos no grupo mesalazina dose única (2g) MDU comparado ao grupo com duas tomadas diárias, conforme tabela abaixo³⁰.

Table 5. Treatment-Emergent Adverse Events Reported by at Least 2.0% of Patients in Any Treatment Group

	2 g Mesalamine OD	1 g Mesalamine BID
	N = 175	N = 187
	N (%)	N (%)
Gastrointestinal disorder	35 (20.0)	24 (12.8)
Abdominal pain	6 (3.4)	5 (2.7)
Abdominal pain upper	4 (2.3)	3 (1.6)
Diarrhea	5 (2.9)	4 (2.1)
Flatulence	3 (1.7)	4 (2.1)
General disorders and administration site conditions	7 (4.0)	5 (2.7)
Infections and infestations	30 (17.1)	25 (13.4)
Bronchitis	2 (1.1)	5 (2.7)
Gastroenteritis	4 (2.3)	2 (1.1)
Nasopharyngitis	10 (5.7)	6 (3.2)
Sinusitis	6 (3.4)	2 (1.1)
Musculoskeletal/connective tissue disorders	11 (6.3)	6 (3.2)
Back pain	1 (0.6)	4 (2.1)
Nervous system disorders	5 (2.9)	6 (3.2)
Skin/subcutaneous tissue disorders	8 (4.6)	2 (1.1)

Comentários: estudo uni-cego (investigadores mascarados para a medicação/posologia). Os pacientes foram instruídos para não revelar o regime de tomada da medicação, o que pode de certo modo ter interferido na avaliação dos desfechos. Não foi descrito o método de geração da sequência de randomização. Os autores referem que os participantes foram proibidos de tomar medicação concomitante para colite ulcerativa, antiinflamatórios, antibióticos ou outra medicação para manutenção da remissão. No entanto não foram descritas as medidas para verificação desse uso e potencial co-intervenção com potencial influência nos resultados. A diferença para não inferioridade entre os grupos de única dose diária comparada a duas tomadas diárias foi de 11.9% com um amplo intervalo de confiança (95% IC, 1.4, 22.5). O cálculo do tamanho da amostra e poder estatístico para não inferioridade foi estabelecido em 10%, baseado em julgamento clínico, embora não tenha sido feita referência ao modo como foi estabelecido esse julgamento. Deve-se interpretar o resultado neste contexto e refletindo sobre a sua importância clínica. Há potencial risco de viés por ter sido uni-cego, além das observações descritas acima.

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 e1-3³¹.

Ensaio clínico comparando mesalazina oral (400mg) em tomada única ou em duas tomadas diárias.

O estudo não foi avaliado por analisar apresentação e doses diferentes das propostas neste relatório.

Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*. 2008 Jul;57(7):893-902³².

Ensaio clínico comparando mesalazina MMX (1,2g) em tomada única e em duas tomadas diárias, como dose de manutenção em colite ulcerativa.

O estudo não foi avaliado por analisar apresentação e doses diferentes das propostas neste relatório.

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):170-3³³.

Estudo piloto para avaliar desfechos de curto prazo comparando dose única diária de mesalazina com dosagem convencional.

O estudo deixou de ser analisado por ser piloto com tamanho de amostra e objetivo restritos.

Prantera C, Kohn A, Campieri M, Caprilli R, Cottone M, Pallone F, et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Nov 1;30(9):908-18³⁴.

Ensaio clínico com um ano de duração para avaliar eficácia e segurança entre 5-ASA-MMX (2.4 g/dia, dose única), comparado a Asacol® (2.4 g/dia, dividido em duas tomadas) na manutenção da colite ulcerativa /colón esquerdo.

Não avaliado por tratar-se de outra apresentação da droga e dose diferente da proposta.

O demandante apresentou os estudos abaixo para avaliação da efetividade das drogas com mesmas doses, porém com diferentes intervalos de administração.

Estudo / Amostra / Duração	Comparação	Resultados
Kruis ⁴⁵ 2009 / n=380 / 8 semanas	mesalazina grânulos 3g 1x ao dia versus 1g 3x ao dia	Indução de remissão clínica: 79,1% versus 75,7% (p<,0001 para não-inferioridade)
Kamm ⁴⁶ 2007* / n=170 / 8 semanas	mesalazina MMX 2,4g 1x por dia versus mesalazina 0,8g 3x por dia versus placebo	Indução de remissão clínica: 41,7% (p=0,006 versus placebo) versus 33,7%(p=0,089 versus placebo) versus 22,1%
Farup ⁴⁷ 2001 / n=277 / 8 semanas	mesalazina grânulos 1g 2pcts, 2x por dia versus 1g 1pct, 4x por dia versus mesalazina tabletes 0,5g 2 tabletes 4x por dia	Indução de remissão: 39% versus 37% versus 31% (pNS)

*O estudo era composto por quatro braços (placebo, mesalazina MMX 2,4 g 1/d, mesalazina 0,8g 3x por dia mesalazina MMX 4,8g 1x por dia) envolvendo 343 pacientes. Apenas a comparação entre os braços mesalazina MMX 2,4 g 1x por dia, mesalazina 0,8g 3x por dia e placebo estão representadas.

Os estudos acima deixaram de ser analisados por apresentarem doses, intervalos de administração e apresentações diferentes da solicitação do demandante.

O demandante apresentou os estudos a seguir para avaliar aderência e satisfação entre medicamentos com a mesma dosagem, porém com intervalos de administração diferentes.

Dados sobre aderência/ satisfação do paciente em ECR avaliando regimes de mesma dose diária, mas em diferentes tomadas.

Estudo/ Amostra	Fase da doença/ Duração do estudo	Comparação	Pacientes aderentes	Outros desfechos ¹
Kruis ⁴⁵ 2009/ n=380	Indução / 08 semanas	mesalazina grânulos 3g 1x por dia <i>versus</i> 1g 3x por dia	N/A	Preferência 82% para posologia 1x por dia
Farup ⁴⁷ 2001/ n=277	Indução / 08 semanas	mesalazina grânulos 1g 2 pcts. 2x por dia <i>versus</i> 1g 1 pct. 4x por dia <i>versus</i> mesalazina tabletes 0,5g 2 tabletes 4x por dia	Aderência de 97% nos três grupos	Pacientes descrevendo a posologia como ótima: 78% <i>versus</i> 26% <i>versus</i> 34%
Dignass ³⁰ 2009/ n=362	Manutenção / 12 meses	mesalazina 2g 1x por dia <i>versus</i> 1g 2x por dia	Aderência em 04 meses: 78,8% <i>versus</i> 74,6% (p=0,071) 12 meses: 79,1% <i>versus</i> 79,8% (p=0,074)	Aceitabilidade do tratamento em 04 meses: 95,8% <i>versus</i> 83,8% (p=0,003) em 12 meses: 96,3% <i>versus</i> 85,6% (p=0,0001)
Sandborn ³¹ 2010/ n=1023	Manutenção / 12 meses	mesalazina 1,6-2,4 g/d 1x dia <i>versus</i> 2x dia	Questionário MARS ² em 06 meses: 42,3 <i>versus</i> 41,8 (p=0,18) em 12 meses: 42,1 <i>versus</i> 41,5 (p=0,12)	Pacientes "extremamente satisfeitos" em 12 meses: 58,3% <i>versus</i> 45,4% (p=0,0117)
Kamm ³² 2008/ n=459	Manutenção / 12 meses	mesalazina MMX 2,4g /d 1x por dia <i>versus</i> 2x por dia	Aderência de 93,3% <i>versus</i> 99,6% (pNS)	N/A ³
Prantera ³⁴ 2009/ n=331	Manutenção / 12 meses	mesalazina MMX 2,4g/d 1x por dia <i>versus</i> mesalazina 2,4g/d 2x por dia	Aderência 88,9% <i>versus</i> 94,1% (p=0,09)	N/A ³
Kane ³³ 2003/ n=22	Manutenção / 06 meses	mesalazina 2,5g/d 1x por dia <i>versus</i> 2 a 3x por dia	Aderência de 75% <i>versus</i> 70% (p=0,8)	Pacientes "muito satisfeitos": 83% <i>versus</i> 60%

¹ Outros desfechos relacionados à aderência, satisfação ou preferência dos pacientes

² MARS: Questionário avaliando aderência ao tratamento reportada pelo paciente (pontuação entre 0 – pior aderência – e 45 – melhor aderência)

³ N/A: Não Avaliado

Comentário: Embora aderência seja uma das variáveis fundamentais para tratamento efetivo da colite ulcerativa, nenhum dos estudos apresentados tem a mesma dosagem da proposta pela proponente, exceto Dignass 2009³⁰, já comentado anteriormente.

Além da análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar a melhor evidência científica disponível sobre o tema. Para isso, foi considerada a estratégia de busca descrita na Tabela 1, tendo como principal critério de inclusão o tipo de estudo considerado a melhor evidência para avaliar a eficácia de uma tecnologia para tratamento, isto é, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados (ECR). Outro critério de inclusão foi estudos que avaliassem a eficácia e/ou segurança da mesalazina no tratamento da colite ulcerativa.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, estudos sobre outros medicamentos que não o de interesse, estudos que incluam outras indicações do medicamento, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I/II, estudos sem grupo comparador, relatos ou séries de casos, e estudos escritos em outro idioma que não inglês, português ou espanhol. As buscas foram realizadas considerando o período até julho de 2012.

Tabela 1. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas (revisões sistemáticas).

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>The Cochrane Library</i> (via BIREME)	<i>Mesalazine and colitis</i>	4	0	0
<i>Medline</i> (via <i>Pubmed</i>)	((("mesalamine"[MeSH Terms] OR "mesalamine"[All Fields] OR "mesalazine"[All Fields]) AND ("colitis"[MeSH Terms] OR "colitis"[All Fields])) AND systematic[sb])	86	4	0

Tabela 2. Estratégia de busca utilizada na pesquisa por evidências científicas (ensaios clínicos controlados randomizados).

Base	Termos	Encontrados	Selecionados	Utilizados
<i>The Cochrane Library</i> (via BIREME)	<i>Mesalazine and clinical trials</i>	162	37	0
<i>Medline</i> (via <i>Pubmed</i>)	((("mesalamine"[MeSH Terms] OR "mesalamine"[All Fields] OR "mesalazine"[All Fields]) AND ("colitis"[MeSH Terms] OR "colitis"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "loattrfull text"[sb] AND "humans"[MeSH Terms] AND English[lang])	180	39	0

A busca realizada no Medline (via Pubmed) seguindo a estratégia descrita na Tabela 1 obteve como resultado 86 referências. Os motivos de exclusão foram: medicamentos, apresentações, doses, intervalos de administração, indicação ou tipos de estudos inadequados. A partir da leitura dos títulos, foram selecionados 4 artigos, e depois da leitura do texto completo não foram incluídos por serem duplicados da submissão do demandante.

A busca realizada na *The Cochrane Library* seguindo a estratégia descrita na Tabela 1 obteve como resultado 4 referências, não sendo selecionada nenhuma. Os motivos de exclusão foram indicação, doses e intervenções inadequadas.

A busca realizada no Medline (via Pubmed) seguindo a estratégia descrita na Tabela 2 obteve como resultado 180 referências. Os motivos de exclusão foram: medicamentos, apresentações, doses, intervalos de administração, indicação ou tipos de estudos inadequados. A partir da leitura dos títulos, foram selecionados 39 artigos, e depois da leitura do texto completo não foram incluídos por serem duplicados da submissão do demandante.

A busca realizada na *The Cochrane Library* seguindo a estratégia descrita na Tabela 2 obteve como resultado 162 referências, sendo selecionadas 37. Nenhuma referência foi incluída.

Logo, com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

3.2 Análise de Custo-efetividade:

O estudo apresentado pela demandante foi construído a partir do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Colite Ulcerativa, publicado pelo Ministério da Saúde na portaria SAS/MS nº 861, de 04 de novembro de 2002 e de algoritmos publicados pela Associação Brasileira de Colite Ulcerativa e Doença de Crohn.

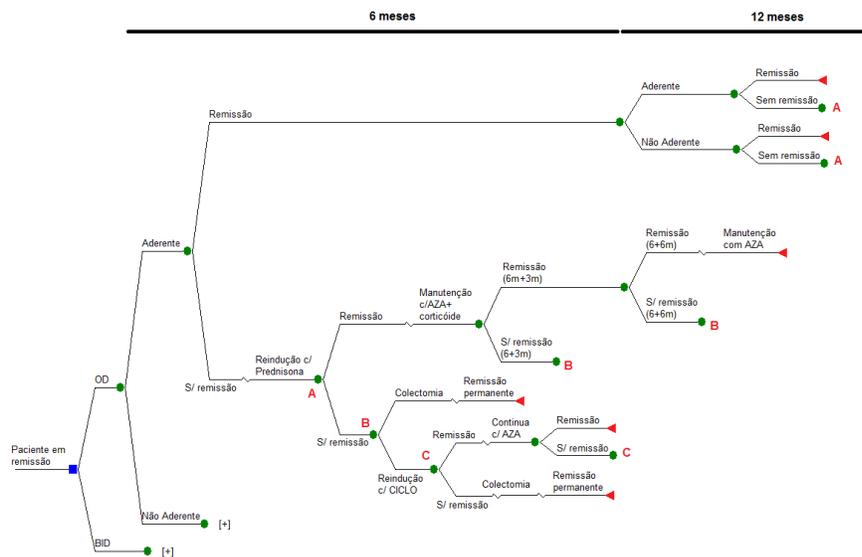
Foi elaborada uma árvore de decisão através do software *Tree Age* com objetivo de obter o custo-efetividade da mesalazina (**Sachê 2g - mesalazina em grânulos – dose única diária**) comparada com mesalazina em comprimidos (mesalazina em grânulos, comprimidos de 0,5mg, 2 comprimidos – duas vezes ao dia). Apesar do PCDT estipular uma posologia de dois comprimidos de 0,5g de mesalazina em grânulos (Comprimidos) duas vezes ao dia (total de **quatro comprimidos diários, ou 2g**), os estudos de aderência ao tratamento com mesalazina na Retocolite Ulcerativa disponíveis em literatura comparam a posologia de mesalazina 2g dose única diária com mesalazina 1g duas vezes ao dia (total de **dois comprimidos diários, com as mesmas 2g**).

A população da análise foi composta de pacientes com Colite Ulcerativa leve ou moderada em fase de remissão, ≥ 18 anos.

A demandante estabeleceu tempo horizonte de 12 meses, com justificativa de ser *“mais adequado na captura de dados de custo e benefício clínico do paciente em remissão da doença, uma vez que dados em períodos mais prolongados são escassos e uma modelagem para extrapolação de dados poderia causar um viés nos resultados”*.

A representação esquemática do modelo encontra-se na figura abaixo. Coorte hipotética entra no modelo e pode receber **Sachê 2g (mesalazina em grânulos)** OD (2g dose única diária) ou **comprimidos** (mesalazina em grânulos – comprimidos) BID (1g duas vezes por dia), podendo atingir sucesso no tratamento (Remissão) ou falha (Não remissão). Pacientes que falham à manutenção medicamentosa continuam a percorrer a árvore de decisão e podem trocar de terapia por prednisona, tratamento imunossupressivo com ciclosporina ou receber intervenção cirúrgica.

Esquema da árvore de decisão*



* A árvore de decisão inicia-se com a opção de tratamento com **mesalazina** sob o esquema posológico de uma vez ou duas vezes por dia. Nos meses subsequentes, a árvore prossegue para o nó de decisão indicado com a letra em vermelho.

Assim como descrito nas diretrizes, foi assumido que no estado de remissão, o paciente mantém o tratamento com o mesmo medicamento utilizado na indução até o fim do período de modelagem. Em ambos os braços, foi administrado um tratamento adicional, se necessário – isto é, se a remissão não for mantida com o tratamento inicial. As probabilidades de transição foram derivadas da literatura. Pacientes que falham ao tratamento com mesalazina em grânulos recebem tratamento com prednisona para reindução, e aqueles que falham à prednisona recebem tratamento de reindução com ciclosporina intravenosa ou passam por cirurgia de colectomia. Caso o paciente não entre em fase de remissão com o imunossupressor, é realizada colectomia.

Para inclusão de dados de aderência ao tratamento para manutenção da remissão da UC para doses uma vez ao dia e duas vezes ao dia foi considerado o estudo de Kane e col., (2008)³⁶.

Após a reindução, a manutenção do paciente é realizada com **azatioprina** juntamente com a **prednisona**, sendo esta última retirada gradualmente, como preconizado na diretriz. O risco de nova recidiva com o tratamento de manutenção com **azatioprina** foi de 16% a cada três meses^{37,38}.

Na falha da reindução com prednisona ou manutenção da remissão com azatioprina, foi utilizada a premissa que 50% dos pacientes realizam reindução com **ciclosporina via intravenosa** e os outros pacientes realizam procedimento de **colectomia**.

A dose considerada para terapia com **ciclosporina intravenosa** foi de 2mg/ kg/ dia, obtida de estudos clínicos³⁹ e recomendações da diretriz da *American College Of Gastroenterology* e *British Society of Gastroenterology*^{40,41}. A taxa de sucesso na reindução com ciclosporina intravenosa foi obtida a partir de dois estudos utilizados em uma revisão sistemática publicada na Cochrane, e o valor é de 73%⁴². Nestes pacientes, a manutenção é realizada com **ciclosporina via oral** (8mg/ kg/ dia) durante os três primeiros meses juntamente com azatioprina, sendo esta última mantida caso o paciente permaneça em estado de remissão.

Nesses pacientes mantidos em remissão por pelo menos dois anos, foi considerado que eles descontinuem a terapia de manutenção após este período, voltando a ser tratados caso ocorra a reativação da doença. De acordo com a literatura, a taxa de retorno à terapia para manutenção foi de 26% ao ano, segundo estudo publicado por Ardizzone e colaboradores⁴³.

Nos pacientes não respondedores à terapia com ciclosporina ou com recidiva da colite ulcerativa, foi realizada a colectomia. Não foi considerada a pequena probabilidade de morte durante o período abordado no modelo.

Nesta análise, foi abordada a probabilidade do paciente com Colite Ulcerativa permanecer na fase de manutenção da fase de remissão. Conforme descrito anteriormente, foram comparados dois esquemas de tratamento: a utilização de **2g (mesalazina em grânulos – sachê) dose única diária** com **mesalazina em grânulos (2 comprimidos de 0,5g) duas vezes ao dia, total de 2g**.

A partir da análise, a demandante refere: *observamos que os pacientes tratados com **Sachê 2g (mesalazina em grânulos) dose única diária** obtiveram maior taxa de remissão e menor chance de realização de cirurgia de colectomia.*

O modelo foi usado para estimar os resultados (colectomias e reinduções evitadas) e custos de se orientar os pacientes quanto a cada alternativa de tratamento.

Comentários:

- Faltam detalhes das referências empregadas dos algoritmos citados para compor o modelo de decisão.
- O demandante descreve que foi utilizada a premissa que *50% dos pacientes realizam reindução com ciclosporina via intravenosa e os outros pacientes realizam procedimento de*

colectomia. Faltam detalhes de como foi baseada a premissa, em quais referências ou qual processo de definição foi aplicado.

- 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.
- 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 efetividade³⁵.
- Para estimativa da aderência, foi citado o estudo de Kane (2008)³⁶ que constou de somente 20 pacientes, as doses foram de 2,4 g de mesalazina, única tomada ou divididas em duas ou três tomadas. O estudo teve o recrutamento interrompido por decisão da empresa financiadora, limitando qualquer interpretação ou emprego de seus resultados.
- Não há referências a estudos nacionais de aderência ou estimativas de extrapolação de comparabilidade a partir de estudos realizados em outros países.
- Faltam detalhes sobre os recursos utilizados, não somente dos casos de falha na manutenção da fase de remissão da colite ulcerativa, mas de todas as fases dos diferentes tratamentos. Faltam dados sobre efeitos adversos e recursos empregados no seu tratamento.
- Em relação à efetividade, o estudo de Dignass (2009)³⁰ 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.
- 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.
- 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.

3.3 Análise de Impacto Orçamentário:

O demandante apresentou um modelo de impacto no orçamento para simular o impacto financeiro da introdução de **Mesalazina em grânulos – 2g Sachê** dose única diária sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Esta análise foi feita comparando-se o custo anual do tratamento considerando pacientes elegíveis ao tratamento de Colite Ulcerativa.

O objetivo foi determinar o impacto orçamentário sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde na esfera federal se aprovada e introduzida a **mesalazina em grânulos 2g – sachê dose única diária** como opção para o tratamento manutenção da fase de remissão em pacientes elegíveis ao tratamento para Colite Ulcerativa durante um horizonte temporal 60 meses.

O demandante estabeleceu as seguintes premissas:

Somente os novos casos de UC (a partir do dado de incidência) na população brasileira no ano de 2010 foram considerados. Todos os pacientes analisados encontravam-se em fase de remissão e em manutenção com mesalazina. Foram considerados dois cenários fixos. No primeiro cenário, todos os pacientes iniciaram em fase de remissão da UC e utilizaram dose única diária, e no segundo cenário, utilizaram dose de duas vezes ao dia. A população alvo foi de pacientes de 18 anos ou mais (conforme indicação em bula para o medicamento) iniciando tratamento de manutenção da fase de remissão para Colite Ulcerativa a partir da introdução de mesalazina em grânulos (sachê 2g), dose única diária. Dados epidemiológicos da doença foram obtidos do estudo de Victoria e colaboradores⁴⁴. A esses dados foram combinados os dados da população brasileira a partir do Censo de 2010 realizada pelo IBGE, para determinar a proporção da população com UC tratada no SUS em relação à população total.

*Para o custo de tratamento mensal de **mesalazina em grânulos – sachê 2g**, o valor foi obtido a partir da indicação e posologia em bula. No Cenário base, o preço de **mesalazina em grânulos – sachê 2g** foi obtido a partir do valor por miligrama do medicamento a partir de **mesalazina em grânulos - comprimidos 0,5g**, uma vez que o valor por miligrama de ambas as apresentações será a mesma. Em pacientes que tiveram sucesso na terapia de indução com ciclosporina, foi estabelecida terapia de manutenção com **azatioprina** (posologia de 2,5mg/ kg/ dia) juntamente com **ciclosporina via oral** (posologia de 8,0mg/ kg/ dia) durante 90 dias. Nestes pacientes, consideramos dosagem de ciclosporina, ureia e creatinina a cada 15 dias. Para cada episódio de falha na manutenção da fase de remissão da UC, consideramos os custos de colectomia, visita médica e exames laboratoriais (descritos detalhadamente na Tabela abaixo).*

Custo de medicamentos a partir do Banco de Preços em Saúde (BPS).

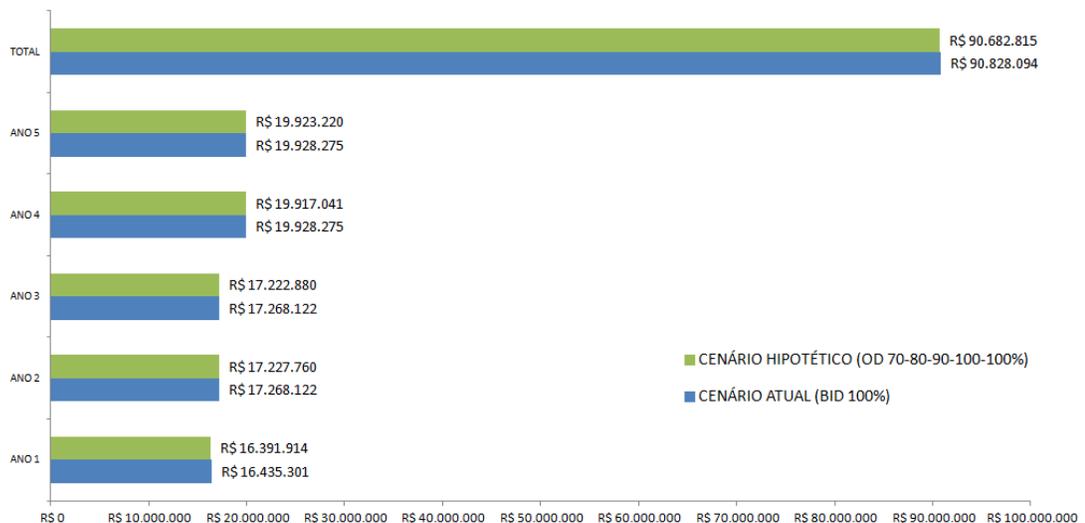
Medicamento	Valor	Referência
Mesalazina em grânulos – comprimidos de 0,5g - Custo para manutenção na fase de remissão* (total de 4 comprimidos ao dia, ou 2g)	R\$ 258,00	BPS
Mesalazina em grânulos sachê 2g - Custo para manutenção na fase de remissão* (dose única diária)	R\$ 258,00	BPS
Prednisona - Custo da terapia de indução	R\$ 24,42	BPS
Azatioprina - Custo para manutenção na fase de remissão*	R\$ 43,05	BPS
Ciclosporina - Custo da terapia de indução	R\$ 455,02	CompraNet*
Ciclosporina - Custo para manutenção na fase de remissão*	R\$ 209,70	BPS

*Valor mensal

**<http://www.comprasnet.gov.br/> - Acessado em 15/09/2011

Utilizando-se **mesalazina em grânulos – comprimidos 2g ao dia em duas tomadas de 1g cada**, no **CENÁRIO ATUAL**, (cenário onde o custo de medicamentos foi retirado do Banco de Preços em Saúde - BPS), os gastos foram superiores à **R\$ 90 milhões**. Entretanto, considerando um cenário em que **mesalazina em grânulos – sachê uma vez ao dia** foi utilizada (**CENÁRIO ALTERNATIVO**), observamos que a maior aderência ao tratamento resultou em um **impacto orçamentário menor** quando comparado ao cenário em que foi analisado o medicamento na posologia de duas vezes ao dia.

Resultados do Impacto Orçamentário no cenário alternativo estratificado por ano e acumulado no horizonte de 60 meses.



Conclusão do demandante:

Como demonstrado acima, em um cenário em que a utilização da nova apresentação de mesalazina em grânulos – sachê dose única diária ocorre de modo gradativo, demonstra-se economia em comparação com o CENÁRIO ATUAL. Nesta análise, a economia foi de R\$ 145.279,40 em um tempo horizonte de cinco anos.

Comentários

- 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.
- O estudo de Victoria⁴⁴ 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 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.
- Não está detalhado como foi estabelecida a maior aderência com dose única. Conforme comentário acima, o único estudo, Kane (2008)³⁶, 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.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do mesalazina sachê 2g para tratamento da colite ulcerativa é baseada fundamentalmente no estudo de Dignass³⁰ (ensaio clínico multicêntrico, randomizado, de não inferioridade). O estudo comparou mesalazina em grânulos, sachê 2g dose única diária à mesma dose diária dividida em duas tomadas. Foram incluídos 362 pacientes com colite ulcerativa em remissão. O desfecho primário foi taxa de remissão em 1 ano baseado no *disease activity index score*. Dentre os desfechos secundários, foi avaliada a aderência à

medicação entre os grupos, medida pelo número de sachês distribuídos e retornados, questionário auto-administrado, e escala visual analógica.

- Permaneceram em remissão 70.9% dos participantes no grupo 2 g/ uma vez ao dia (MUD) vs. 58.9% 1g/ duas vezes ao dia (MDD) com uma diferença de 11.9% (95% IC, 1.4 –22.5).
- Aderência medida pela contagem da medicação tomada não foi estatisticamente diferente entre os grupos. Pela escala visual analógica a aderência foi maior no grupo MDU somente nas segunda e terceira visitas, mas não ao término do estudo.
- De modo geral, houve maior incidência de eventos adversos no grupo mesalazina dose única (2g) MDU comparado ao grupo com duas tomadas diárias.
- Os investigadores eram *mascarados* para a medicação/posologia. Os pacientes foram instruídos para não revelar o regime de tomada da medicação, o que pode de certo modo ter interferido na avaliação dos desfechos.
- Não foi descrito o método de geração da sequência de randomização.
- A diferença para não inferioridade entre os grupos de única dose diária comparada a duas tomadas diárias foi de 11,9% com um amplo intervalo de confiança (IC 95%, 1,4-22,5). É fundamental interpretar a significância clínica desse resultado nesse contexto. O estudo é compatível com nível de evidência 2B e grau de recomendação B.

Em relação ao modelo de decisão para custo-efetividade, algumas premissas foram estabelecidas, porém sem referências em publicações. Para inclusão dos dados de incidência foi empregado um estudo de uma região do interior de São Paulo. Foram incluídos somente casos incidentes de colite ulcerativa em remissão, reduzindo o universo dos potenciais usuários e limitando a extrapolação de efetividade dos estudos (maioria baseados em casos prevalentes). A aderência ao tratamento em períodos maiores de 1 ano em geral tende a diminuir, fazendo com que o horizonte de análise de 12 meses não seja o mais adequado. Em relação à aderência, o estudo de Kane e col. (2008)³⁶, que constou de somente 20 pacientes, apresenta validade limitada para emprego no modelo. Não há referências a estudos nacionais de aderência ou efetividade. Faltam detalhes sobre os recursos utilizados, não somente dos casos de falha na manutenção da fase de remissão da colite ulcerativa, mas de todas as fases dos diferentes tratamentos. 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.

Há outros estudos sobre o mesmo medicamento, porém com apresentações, doses, intervalos e vias de administração diferentes que limitam a extrapolação dos resultados para esta submissão. No entanto, poderiam ser avaliados e comparados entre si ou com outras drogas, avaliando-se custos e desfechos, ampliando os dados necessários para tomada de decisão em relação às alternativas de tratamento da colite ulcerativa.

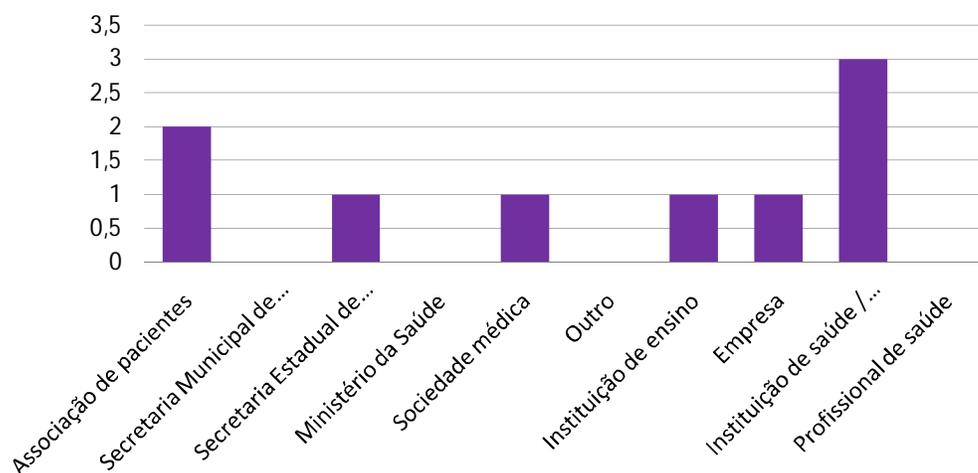
5. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Considerando a falta de evidências científicas mais robustas, o fato de o estudo apresentado ser de não inferioridade com limitações, que há no SUS tratamento disponível com outra forma farmacêutica do mesmo medicamento para a indicação em questão e a magnitude limitada dos benefícios, após discussão, os membros da CONITEC, presentes na 13ª Reunião do plenário, realizada no dia 07/03/2013, deliberaram por não recomendar a incorporação do medicamento mesalazina grânulos (2 gramas sachê) para o tratamento da colite ulcerativa.

6. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública foi realizada entre os dias 19/04/2013 e 08/05/2013. Foram recebidas nove contribuições durante a consulta pública do relatório CONITEC nº 64, que tratou da demanda sobre mesalazina para tratamento da retocolite ulcerativa. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Contribuições Consulta Pública



Dentre as contribuições enviadas, 33% (n= 3) se referiram a contribuições de instituições de saúde/hospitais, 22% (n= 2) de associações de pacientes, e 11% (n= 1) de secretaria estadual de saúde, instituição de ensino, empresa farmacêutica e sociedade médica.

As **nove** contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC, tendo sido agrupadas por tema. As sugestões relacionadas a cada tema também foram agrupadas por similaridade de conteúdo. Por fim, foi realizada a avaliação das sugestões, conforme quadro a seguir:

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública
Aderência / Adesão ao tratamento	Maior aderência dos pacientes, por posologia de dose única diária (seja 2g ou 4g por dia). Maior aderência traz menor número de crises, complicações, hospitalizações e gastos (ganhos por redução dos custos). A aderência, por tempo prolongado, também favorece a diminuição do risco de câncer colorretal nos pacientes com RCU.
Aderência / Adesão por tempo prolongado	Sabe-se que as taxas de adesão em tratamentos crônicos com múltiplas doses são menores, comprovadas estatisticamente por estudos (Claxton et al.). A comodidade posológica é um fator determinante para a aderência ao tratamento (Misiewicz et al., 1965, Riley et al., 1988). 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 et al, 2001). A principal consequência da não aderência é a recorrência da doença, podendo aumentar hospitalizações, complicações e cirurgias (colectomia).
Sobras de comprimidos	Comumente vemos sobras de comprimidos por pacientes, porque não usam direito, às vezes são 2 cápsulas a cada 6 h, e a posologia não é cômoda. Com o uso do sachê, haverá diminuição das sobras e os pacientes realmente poderão apresentar os benefícios máximos da medicação.
Liberação controlada	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 pancolite ulcerativa.
Eficácia de doses maiores	O emprego da mesalazina aumenta as chances de indução da remissão e manutenção, quando comparada 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 cronicamente.
Falta de estudos nacionais sobre a epidemiologia da doença	O fato de haver poucos dados de 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. 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 exatamente sobre o uso de mesalazina na manutenção da remissão da RCU. Nela 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.
Preço proposto para incorporação	Conforme descrito no dossiê, a empresa já fornece para o Ministério da Saúde o medicamento mesalazina em grânulos na apresentação de 0,5g em comprimidos. Assim, a empresa reforça seu compromisso de comercializar a 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.

7. DELIBERAÇÃO FINAL

Após análise das contribuições da consulta pública e considerando a preocupação do plenário da CONITEC sobre o impacto orçamentário decorrente da possível migração de pacientes que consomem outras apresentações disponíveis no SUS (de 400mg e 800mg de liberação convencional, as quais se apresentam como medicamento genérico), e o fato de que poderá haver desperdício no sachê, os membros do plenário da CONITEC decidiram buscar mais informações de impacto orçamentário do medicamento, considerando doses e migração entre as formas farmacêuticas.

Com isso, foram apresentadas informações compiladas pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF) acerca do impacto orçamentário do uso de mesalazina por via oral (comprimidos) nos pacientes com Retocolite Ulcerativa no Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), em 2012. Conforme a análise, foram atendidos 26.824 pacientes de acordo com o quadro abaixo:

Apresentação (comp)	Número de pacientes	Gasto
Mesalazina 400 mg	9150	12.912.480,00
Mesalazina 500 mg	9944	19.187.942,40
Mesalazina 800 mg	9150	8.298.244,80

A estimativa de impacto orçamentário anual com a migração dos pacientes atualmente atendidos no SUS para a mesalazina em forma de sachê (terapia de manutenção), considerando-se migração de 10% e 100% dos pacientes, representaria uma previsão de gasto total de R\$ 4.796.426,88 e R\$ 8.298.244,80, respectivamente. Algumas considerações foram levantadas pelos membros, entre elas (1) a não inferioridade em relação ao comprimido, (2) o alto impacto orçamentário com a possível incorporação e migração e (3) o fato de a apresentação sachê 2g ser produzida exclusivamente por uma única empresa, o que acarretaria a impossibilidade de estabelecer concorrência.

Assim, os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 03/07/2013 deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação da mesalazina sachê 2g para o tratamento da retocolite ulcerativa.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 57/2013.

6. DECISÃO FINAL

PORTARIA Nº 43, DE 23 DE AGOSTO DE 2013

Decisão de não incorporar o medicamento mesalazina sachê 2g para o tratamento da retocolite ulcerativa no 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 medicamento mesalazina sachê 2g para o tratamento da retocolite ulcerativa no SUS.

Art. 2º - O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre esse medicamento estará disponível no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611

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: DOU nº 164 de 26 de agosto de 2013, pág. 52.

7. REFERÊNCIAS

- 1- Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2009; 361: 2066–78.
- 2- Loftus EV Jr, Sandborn WJ. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 1–20.
- 3- Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 993–1002.
- 4- Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991; 324: 84–88.
- 5- Monsén U, Broström O, Nordenvall B, Sörstad J, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 214–18.
- 6- Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1980; 9: 271–77.
- 7- López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Pérez-Fernández MT, Fernández-Font JM, Boixeda de Miguel D, Fernández-Rodríguez CM. Environmental risk factors in inflammatory bowel diseases. Investigating the hygiene hypothesis: a Spanish case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45: 1464–71.
- 8- Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462–71.
- 9- García Rodríguez LA, Ruigómez A, Panés J. Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 1588–94.
- 10- Porter CK, Tribble DR, Aliaga PA, Halvorson HA, Riddle MS. Infectious gastroenteritis and risk of developing inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 135: 781–86.
- 11- Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987; 317: 1625–29.
- 12- D’Haens G, Geboes K, Peeters M, Baert F, Ectors N, Rutgeerts P. Patchy cecal inflammation associated with distal ulcerative colitis: a prospective endoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1275–79.
- 13- Ghosh S, Shand A, Ferguson A. Ulcerative colitis. *BMJ* 2000;320:1119-23.
- 14- Truelove SC, Witts L. Cortisone in ulcerative colitis: Final report of a therapeutic trial. *BMJ* 1955;2:1041.
- 15- Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, et al, for the International Programme to Develop New Indexes for Crohn’s Disease (IPNIC) group. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut* 2012; 61: 241–47.
- 16- Ananthakrishnan AN, Issa M, Beaulieu DB, et al. History of medical hospitalization predicts future need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 176–81.
- 17- Dinesen LC, Walsh AJ, Protic MN, et al. The pattern and outcome of acute severe colitis. *J Crohn’s Colitis* 2010; 4: 431–37.
- 18- Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994; 39: 1550–57.

- 19- Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1444–51.
- 20- Leijonmarck CE, Persson PG, Hellers G. Factors affecting colectomy rate in ulcerative colitis: an epidemiologic study. *Gut* 1990; 31: 329–33.
- 21- Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicilate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995;9:293-300.
- 22- Kornbluth A, Sachar D. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-11.
- 23- Jewell DP. Ulcerative colitis. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH. 6th edition. Philadelphia, WB Saunders Co. 1998.
- 24- Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB. A meta-analysis and overview of the literature on treatment options for left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000;5:1263-76.
- 25- D'Arienzo A, Panarese A, D'Armiento FP, Lancia C, Quattrone P, Giannattasio F, et al. 5-Aminosalicilic Acid Suppositories in the Maintenance of Remission in Idiopathic Proctitis or Proctosigmoiditis: a Double-Blind Placebo-Controlled Clinical Trial. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1079-82.
- 26- Marteau P, Crand J, Foucault M, Rambaud J-C. Use of mesalazine slow release suppositories 1 g three times per week to maintain remission of ulcerative proctitis: a randomized double blind placebo controlled multicenter study. *Gut* 1998;42:195-99
- 27- Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *American Journal of Gastroenterology* 2001; 96(10):2929–33.
- 28- Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):601-16.
- 29- Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD000544.
- 30- Dignass et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:762–769.
- 31- 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.
- 32- Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, Schreiber S, Lees K, Barrett K, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut*. 2008 Jul;57(7):893-902.
- 33- 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.
- 34- Prantera C, Kohn A, Campieri M, Caprilli R, Cottone M, Pallone F, et al. Clinical trial: ulcerative colitis maintenance treatment with 5-ASA: a 1-year, randomized multicentre study comparing MMX with Asacol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Nov 1;30(9):908-18.

- 35- Khan N, Abbas AM, Bazzano LA, Koleva YN, Krousel-Wood M. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 755–764 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.
- 36- Kane S, Shaya F. Medication non-adherence is associated with increased medical health care costs. *Dig Dis Sci.* 2008 Apr;53(4):1020-4.
- 37- Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1975 Jul;69(1):96-9.
- 38- Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN, Axon AT, Swarbrick ET, et al. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ.* 1992 Jul 4;305(6844):20-2.
- 39- Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003 Oct;125(4):1025-31.
- 40- Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2004 Sep;53 Suppl 5:V1-16.
- 41- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010 Mar;105(3):501-23.
- 42- Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD004277.
- 43- Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V, Cerutti R, Bollani S, Bianchi Porro G. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther.* 1999 Mar;13(3):373-9.
- 44- Victoria CR, Sassak LY, Nunes HR. Incidence and prevalence rates of inflammatory bowel diseases, in midwestern of Sao Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2009 Jan-Mar;46(1):20-5.
- 45- 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.
- 46- Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007 Jan;132(1):66-75.
- 47- Farup PG, Hinterleitner TA, Lukas M, Hebuterne X, Rachmilewitz D, Campieri M, et al. Mesalazine 4 g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2001 Aug;7(3):237-42.
- 48- Portaria SAS/MS no 861 de 04 de novembro de 2002. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Retocolite Ulcerativa 2002.