



Brasília, DF | Março de 2023

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

nº 801

Mesalazina sachê

para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada

2023 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.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde – SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde – CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

PROGRAMA DE EVIDÊNCIAS PARA POLÍTICAS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE/
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ BRASÍLIA - PEPTS/Fiocruz Brasília

Erica Tatiane da Silva

Flávia Tavares Silva Elias

Ivan Ricardo Zimmermann

Túlio Eduardo Nogueira

Monitoramento do horizonte tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Karine Medeiros Amaral

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS – CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrija Oliveira Almeida

Andrea Brígida de Souza

Luiza Nogueira Losco

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Wallace Breno Barbosa – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly – CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Clementina Corah Lucas Prado – DGITS/SECTICS/MS

Vania Cristina Canuto dos Santos – DGITS/SECTICS/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – DGITS/SECTICS/MS

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo

é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.....	23
Tabela 2. Doses e custos unitários da mesalazina em sachê e das apresentações orais de mesalazina disponíveis no Sistema Único de Saúde para o tratamento da retocolite ulcerativa.	24
Tabela 3. Resultados para os desfechos de eficácia, adesão e aceitação do tratamento avaliados por Farup <i>et al.</i> (2001) e Yagisawa <i>et al.</i> (2019).	34
Tabela 4. Resultados para os desfechos de adesão e aceitação do tratamento avaliados por Nakagawa <i>et al.</i> (2018) e Robinson <i>et al.</i> (2013).....	35
Tabela 5. Avaliação da qualidade das evidências pelos pareceristas, a partir da ferramenta GRADE.....	38
Tabela 6. Estimativas de doses e custos de aquisição adotados pelo demandante no modelo.	42
Tabela 7. Estimativas de doses e custos de aquisição revisados pelos pareceristas.....	42
Tabela 8. Estimativas de doses e custos de aquisição em cenários alternativos propostos pelos pareceristas.	44
Tabela 9. Resultado da análise de custo-minimização apresentada pelo demandante.	44
Tabela 10. Resultado da análise de custo-minimização e cenários revisados pelos pareceristas.	45
Tabela 11. População elegível ao tratamento com mesalazina identificada por meio da demanda aferida.....	49
Tabela 12. População elegível estimada por demanda aferida pelos pareceristas.....	50
Tabela 13. Novas estimativas de divisão de mercado para o cenário alternativo.	51
Tabela 14. Estimativas de divisão de mercado considerando a migração de outras apresentações orais.	52
Tabela 15. Estimativa de impacto orçamentário calculada pelos pareceristas.....	52
Tabela 16. Estimativa de impacto orçamentário calculada pelos pareceristas considerando a migração de outras apresentações orais.....	53
Tabela 17. Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 73/2022, por meio de formulário de contribuições técnico-científicas.	63
Tabela 18. Análise de custo minimização com a nova proposta de preço	71
Tabela 19. Divisão de mercado com a nova proposta de preço.....	71
Tabela 20. Estimativas de doses e custos de aquisição em cenários alternativos propostos pelos pareceristas após atualização de preços.	72
Tabela 21. Estimativa de impacto orçamentário calculada pelos pareceristas (sem migração de outras apresentações).	73
Tabela 22. Estimativa de impacto orçamentário calculada pelos pareceristas (com migração de outras apresentações).	73
Tabela 23. Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 73/2022, por meio de formulário de contribuições sobre experiência ou opinião.	75

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Tratamentos preconizados conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa. 18	
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.....	21
Quadro 3. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante para o uso de mesalazina sachê na terapia de indução da remissão da retocolite ulcerativa leve a moderada.	24
Quadro 4. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante para o uso de mesalazina sachê na manutenção da remissão da retocolite ulcerativa leve a moderada.....	25
Quadro 5. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e tipo de estudo) elaborada pelos pareceristas.....	27
Quadro 6. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos apresentados pelo demandante e estudos incluídos após a realização de nova busca.....	28
Quadro 7. Características dos ensaios clínicos incluídos pela equipe de pareceristas.	30
Quadro 8. Características dos estudos observacionais incluídos pela equipe de pareceristas.....	31
Quadro 9. Sumário da avaliação do risco de viés dos estudos observacionais de coorte pelos pareceristas, a partir da ferramenta ROBINS-I.	37
Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.....	40
Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento da retocolite ulcerativa leve a moderada.	57
Quadro 12. Trechos ilustrativos de contribuições acerca das opiniões sobre a incorporação da mesalazina sachê (2g) no âmbito do SUS.	76
Quadro 13. Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com outras tecnologias.	78

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sumário da avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos pelos pareceristas, a partir da ferramenta RoB 2.....	36
Figura 2. Análise de sensibilidade em diagrama de Tornado.	46
Figura 3. Análise de sensibilidade unidirecional considerando a diferença de custos de acordo com a dose diária e forma de apresentação de mesalazina.....	47
Figura 4. Número de pacientes com retocolite ulcerativa em uso de mesalazina no SUS durante os anos de 2019 e 2021.	51
Figura 5. Quantidade de procedimentos aprovados relacionados a mesalazina.....	68
Figura 6. Evolução temporal do número de pacientes entre as apresentações de mesalazina disponíveis no SUS.	70

Figura 7. Nuvem de palavras baseada na frequência de outros medicamentos para o tratamento da retocolite moderada a grave com os quais os participantes da CP nº 73 de 2022 tiveram experiência.78

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO.....	11
2.	CONFLITO DE INTERESSES	11
3.	RESUMO EXECUTIVO	12
4.	INTRODUÇÃO	15
	4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	15
	4.2 Tratamento recomendado.....	17
	4.3 Recomendações anteriores da Conitec	19
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	21
	5.1 Preço proposto para incorporação	23
	5.2 Comparação dos custos de tratamento.....	24
6.	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
	6.1 Evidências apresentadas pelo demandante	24
	6.2 Avaliação crítica da demanda	27
	6.3 Evidência clínica	28
	6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia	32
	6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia	35
	6.3.3 Avaliação do risco de viés	36
	6.3.4 Certeza geral das evidências (GRADE).....	37
	6.3.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis	39
7.	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	39
	7.1 Avaliação econômica	39
	7.1.1 O modelo	41
	7.1.2 Parâmetros de custo.....	41
	7.1.3 Resultados.....	44
	7.1.4 Análise de sensibilidade.....	45
	7.2 Impacto orçamentário	47
	7.2.1 Perspectiva da análise	47

7.2.2 Horizonte temporal	47
7.2.3 População elegível.....	48
7.2.4 Custos	50
7.2.5 Cenários avaliados.....	50
7.2.6 Divisão de mercado (market-share)	50
7.2.7 Resultados.....	52
8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	53
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	56
10. PERSPECTIVA DO PACIENTE	58
11. IMPLEMENTAÇÃO.....	59
12. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	59
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	61
14. CONSULTA PÚBLICA.....	62
14.1 Contribuições técnico-científicas	62
14.2 Contribuições sobre experiência ou opinião.....	74
14.3 Avaliação global das contribuições	79
15. RECOMENDAÇÃO FINAL.....	80
16. DECISÃO.....	80
17. REFERÊNCIAS.....	81
18. APÊNDICES	86
APÊNDICE 1. Estratégias de buscas estruturadas pela equipe de pareceristas (atualizada em 06 de setembro de 2022).....	86
APÊNDICE 2. Fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelos pareceristas.	88
APÊNDICE 3. Justificativas da avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos pelos pareceristas.	89

APÊNDICE 4. Justificativas da avaliação do risco de viés dos estudos de coorte incluídos pelos pareceristas.....	89
APÊNDICE 5. Códigos utilizados no tratamento dos dados de APAC de retocolite ulcerativa.....	91
APÊNDICE 6. Quantidade de usuários no SUS, com idade maior que 18 anos, em uso mesalazina para o tratamento da retocolite ulcerativa, por apresentação do medicamento, no período de 2016 a 2021, Brasil.	93
19. ANEXOS.....	94
ANEXO 1. Estratégias de busca elaboradas pelo demandante.	94
Fonte: Dossiê do demandante.	94
ANEXO 2. Fluxograma da seleção dos estudos, reproduzido a partir do dossiê do demandante.	95
ANEXO 3. Parâmetros utilizados na AIO do demandante.	96
ANEXO 4. População elegível ao tratamento com mesalazina conforme a AIO do demandante.	97
ANEXO 5. Taxa de difusão das tecnologias no cenário de referência utilizado pelo demandante.	98
ANEXO 6. Taxa de difusão das tecnologias no cenário alternativo utilizado pelo demandante.....	99
ANEXO 7. Impacto orçamentário ano a ano segundo estimativa epidemiológica apresentada pelo demandante.....	100

1. APRESENTAÇÃO

Este Relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 15/06/2022 pelos Laboratórios Ferring Ltda sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da mesalazina sachê para o tratamento de paciente adultos com retocolite ulcerativa leve a moderada, visando avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não possuem conflitos de interesses com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Mesalazina oral em sachê de 2 g (Pentasa®).

Indicação: Tratamento da retocolite ulcerativa idiopática, incluindo também a prevenção e a redução de recidivas, em pacientes acima de 18 anos de idade.

Demandante: Laboratórios Ferring Ltda.

Introdução: A retocolite ulcerativa (RCU) é uma doença inflamatória intestinal crônica caracterizada por episódios recorrentes de inflamação contínua do cólon, podendo levar à diarreia, dor abdominal, cólica, sangue ou exsudato mucopurulento nas fezes, hematoquezia, tenesmo e urgência evacuatória, além de aumentar o risco de câncer de cólon. Os sintomas, as manifestações clínicas e o tratamento da RCU podem variar conforme a extensão da doença. Os medicamentos utilizados para o tratamento da RCU, tanto na indução quanto na manutenção da remissão, incluem aminossalicilatos (como a mesalazina), corticoides, tiopurinas, ciclosporina, metotrexato e imunobiológicos. A mesalazina demandada para incorporação ao SUS é na apresentação de sachê oral (2 g) contendo microgrânulos revestidos de liberação prolongada.

Recomendações anteriores da Conitec: Em 2013, o Plenário da Conitec deliberou por unanimidade pela não incorporação da mesalazina em grânulos de liberação prolongada (2 g sachê) para o tratamento da RCU no âmbito do SUS, conforme Relatório de Recomendação nº 64. Diante das evidências clínicas e econômicas apresentadas, a Conitec ponderou sobre a ausência de evidências científicas robustas; a magnitude limitada dos benefícios e a não inferioridade da mesalazina sachê em relação ao comprimido; a disponibilidade no SUS de outra forma farmacêutica do mesmo medicamento para o tratamento da RCU; o alto impacto orçamentário com a possível incorporação e migração dos pacientes que utilizam outras apresentações disponíveis no SUS; a possibilidade de desperdício com o sachê e sua produção exclusivamente por uma única empresa, impossibilitando o estabelecimento de concorrência.

Pergunta: A mesalazina sachê é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com RCU leve a moderada com indicação de tratamento com mesalazina oral na indução ou manutenção da remissão clínica?

Evidências clínicas: As evidências sobre eficácia e segurança da mesalazina sachê em comparação a comprimidos para tratamento de RCU leve a moderada foram provenientes de dois ensaios clínicos randomizados (ECR) com alto risco de viés. Dois estudos de coorte com risco de viés grave analisaram percepção, aceitação e adesão de pacientes. Em relação à atividade da doença, os resultados mostraram ausência de inferioridade entre os grânulos e os comprimidos, com melhora no índice UC-DAI (*ulcerative colitis disease activity index*) e no escore parcial de Mayo, sem diferenças significativas entre as apresentações avaliadas. A maioria dos pacientes apresentou resposta ao tratamento (67% a 78% dos pacientes em remissão ou melhora), independentemente do tipo de mesalazina oral ($p > 0,05$). Não houve diferença na percepção dos pacientes quanto ao efeito do tratamento com sachês ou comprimidos. Em relação à aceitação do tratamento, a frequência de doses considerada como ótima foi maior entre os participantes com uso de sachê duas vezes ao dia (78%), quando comparado a quatro doses diárias, seja com sachês (26%) ou comprimidos (34%), enquanto o relato de inconvenientes na ingestão do medicamento foi alto em todos os grupos (80% a 88%). Para mesalazina em grânulos, os participantes reportaram menor dificuldade de ingestão e menor esquecimento em tomar o medicamento devido a sua aceitação, quando comparado a comprimidos (33% vs. 76%, $p = 0,0005$; 3% vs. 18%, $p = 0,0456$). Observou-se diferenças significativas entre os pacientes que mantiveram o tratamento com comprimidos e aqueles que mudaram para grânulos, no que se refere à dificuldade no uso diário de medicamento (12,7% vs. 38,1%; $p < 0,005$), dificuldade de ingestão devido ao tamanho dos comprimidos (16,5% vs. 54,8%; $p < 0,001$) e percepção do paciente de que são muitos os comprimidos a ingerir (30,4% vs. 59,5%; $p < 0,005$). Quanto à adesão ao tratamento, não houve diferença significativa entre sachês e comprimidos em todos os estudos incluídos, sendo as taxas acima de 90%, exceto em uma coorte de

pacientes virgens ao tratamento nos seis meses anteriores à data-índice, na qual houve variação de 30% a 46% de adesão. Em relação aos eventos adversos, os ECR mostraram que os tratamentos foram bem tolerados em todos os grupos avaliados.

Avaliação econômica: O demandante adotou uma análise de custo-minimização, pautado no pressuposto de equivalência de eficácia e segurança entre as apresentações de mesalazina. Contudo, foram identificados pontos críticos no relato e no modelo encaminhados, os quais foram considerados na recondução de suas estimativas. Observou-se que, após a revisão e a atualização dos dados, a economia anual estimada pelo demandante de -R\$ 2.650,18 por cada paciente seria menor, no valor de -R\$ 401,78. Para manter a economia de -R\$ 2.650,18, seria necessário reduzir o preço proposto de cada sachê de R\$ 7,38 para R\$ 1,22, ou seja, uma redução de 83,5%. Caso fosse de interesse a incorporação da nova opção sem a possibilidade de custos incrementais na comparação com qualquer uma das apresentações orais (400 mg, 500 mg ou 800 mg) disponíveis no SUS, seria necessária uma redução do preço proposto de cada sachê de R\$ 7,38 para R\$ 1,63, ou seja, uma redução de 77,9%. Na análise de cenários, foram observadas variações de acordo com o regime de dose adotado, mas a possibilidade de economia de recursos só existe quando comparado à apresentação de comprimidos de 500 mg de liberação prolongada, sendo uma opção com custo maior quando comparado às demais.

Análise de impacto orçamentário: A partir da abordagem epidemiológica, estimou-se uma população anual de aproximadamente 64 mil a 85 mil pessoas entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, respectivamente. Com isso, foi estimada uma economia de -R\$53.548.153,02 ao final de cinco anos. Além da abordagem epidemiológica em detrimento à demanda aferida, o modelo possui pontos críticos e incertezas que foram consideradas em sua recondução. Após estimativa da população por demanda aferida, que variou de 49.687 a 71.466 ao longo de cinco anos, a atualização dos dados de custos e o *market share*, obteve-se uma economia estimada em -R\$ 19.624.539,16 ao final de cinco anos. Ressalta-se que, com o preço proposto, os cenários de economia só são possíveis limitando a comparação à apresentação de 500 mg de liberação prolongada, dado que nas substituições das demais apresentações ocorre um aumento de custos. A variação de doses também teve influência no impacto orçamentário e a economia só é observada quando mantidas inalteradas as divisões de mercado das apresentações orais comuns, ou seja, considerando apenas a saída de pacientes da apresentação em comprimidos de 500 mg de liberação prolongada para a apresentação em grânulos. Na hipótese de a apresentação em sachê alcançar 60% dos pacientes ao longo de cinco anos, considerando também a troca das outras apresentações, é possível haver um aumento de gastos da ordem de R\$ 115 milhões.

Experiências internacionais: Foi encontrada recomendação do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália para o tratamento da RCU com os sachês de liberação controlada de 500 mg, 1 g, 1,5 g, 2 g, 3 g e 4 g, com avaliações ocorridas em 2022. Embora não tenham publicado recomendações específicas para a apresentação em sachê, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido e a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá indicam a mesalazina como parte da primeira linha do tratamento da RCU. Foram encontradas recomendações de comprimidos de liberação prolongada pela CADTH (1 g e 1,2 g) e pela *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia (800 mg e 1,2 g).

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas duas tecnologias (budesonida e carotegrast metil) para o tratamento da RCU leve a moderada em pacientes acima de 18 anos de idade em todas as extensões, tanto na indução quanto na manutenção da remissão.

Perspectiva do paciente: A chamada pública de número 32 para participar da perspectiva do paciente foi aberta de 9 a 19 de agosto de 2022. A representante dos pacientes, definida como titular por sorteio, mencionou conviver com a doença há 25 anos. Segundo relato, a participante já utilizou diferentes apresentações da mesalazina, mas a mesalazina sachê além de oferecer conforto na administração e fácil digestão, consegue controlar crises da doença e alcançar a inflamação

intestinal por completo. A paciente só conseguiu alcançar o mesmo efeito com a mesalazina de ação prolongada 1200 mg.

Considerações finais: As evidências clínicas mostraram ausência de inferioridade terapêutica entre a mesalazina sachê e os comprimidos, além de não haver diferenças significativas entre os grupos avaliados para a alteração na atividade da doença, resposta ao tratamento, percepção do paciente em relação ao efeito do tratamento, adesão do paciente e ocorrência de eventos adversos. Foram encontradas maiores dificuldades na ingestão dos comprimidos devido ao seu tamanho e uma percepção de que são muitos os comprimidos a ingerir. Contudo, também foi alto o relato de inconvenientes na ingestão do medicamento entre pacientes com uso de mesalazina em sachê. Houve divergências e pontos críticos nos cenários de base da análise econômica pela abordagem epidemiológica apresentada pelo demandante e seus ajustes pela demanda aferida realizada pelos pareceristas, demonstrando uma economia anual por paciente menos expressiva (-R\$ 401,78 ao invés de -R\$ 2.650,18), bem como no impacto orçamentário (-R\$ 19.624.539,16 ao invés de -R\$ 53.548.153,02 ao final de cinco anos). Ressalta-se que, com o preço proposto pelo demandante, o cenário de economia só é possível limitando a divisão de mercado e a comparação entre o sachê de grânulos e a apresentação de comprimido 500 mg de liberação prolongada, dado que nas substituições das demais apresentações ocorre um aumento de custos (de até R\$ 115 milhões em cinco anos) e não uma redução.

Recomendação preliminar da Conitec: O Plenário, em sua 113ª Reunião Ordinária, no dia 05 de outubro de 2022, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos. Considerou-se a ausência de superioridade da mesalazina sachê em eficácia, segurança e adesão comparado aos comprimidos; a diferença de preço entre a apresentação em sachê e as outras apresentações orais disponíveis no SUS e a impossibilidade de se garantir economia de recursos estimada no impacto orçamentário com a incorporação do sachê devido à provável migração dos usuários da mesalazina em comprimido ao longo do tempo.

Consulta pública: Foram recebidas 683 contribuições, sendo 25,2% pelo formulário técnico-científico e 74,8% pelo formulário sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos, cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. As contribuições foram predominantemente contrárias à recomendação preliminar da Conitec. Quanto às contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas, não houve contribuições que alterassem as informações descritas no Relatório. No geral, compreenderam considerações destacando benefícios aos pacientes e ao SUS, quanto à aceitabilidade e adesão ao tratamento, controle da doença, melhoria da qualidade de vida do paciente, acesso ao medicamento e potencial de economia para o SUS. Em relação às evidências econômicas, foram apresentados novos dados que reduzem a incerteza sobre as migrações entre apresentações. Da mesma forma uma nova proposta de preço com redução de 46,3% do preço inicialmente proposto aumentou significativamente a magnitude da diferença de preços entre as apresentações atualmente disponíveis, podendo refletir uma economia de até R\$ 142.738.193,59 ao longo de cinco anos. Quanto às contribuições de experiência ou opinião, foi destacada a relevância da incorporação do medicamento, aumentando as opções terapêuticas disponibilizadas pelo SUS, com a inclusão de um tratamento com melhor comodidade posológica pela maior facilidade na deglutição, possibilidade de tomada única diária, melhor absorção pelo intestino, melhor tolerância gástrica, sensação de ação mais rápida e melhora da qualidade de vida.

Recomendação final da Conitec: O Comitê de Medicamentos, na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação da mesalazina sachê (2g) para o tratamento da retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Considerou-se os benefícios que a mesalazina sachê pode trazer aos pacientes e a estimativa de economia de recursos para o SUS com a redução no preço inicialmente proposto pelo demandante, mesmo diante da possível migração dos pacientes entre as apresentações de mesalazina. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 798/2023.

Decisão: Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União nº 89, seção 1, página 222, em 11 de maio de 2023.

4. INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A retocolite ulcerativa (RCU), assim como a doença de Crohn, é uma doença inflamatória intestinal (DII) crônica idiopática. Caracteriza-se por episódios recorrentes de inflamação contínua do cólon, começando no reto e que se estende proximalmente ao longo do seguimento, podendo levar a diarreia, dor abdominal, cólica, sangue ou exsudato mucopurulento nas fezes, hematoquezia (hemorragia retal), tenesmo (sensação de defecação incompleta) e urgência evacuatória, além de aumentar o risco de câncer de cólon (1-4).

Em relação à gravidade e agudizações, a RCU é classificada em: leve – menos de três evacuações por dia, com ou sem sangue, sem comprometimento sistêmico e com velocidade de sedimentação globular (VSG) normal; moderada – mais de quatro evacuações por dia e mínimo comprometimento sistêmico; e, grave – mais de seis evacuações por dia com sangue e com evidência de comprometimentos sistêmicos, como febre, taquicardia, anemia e VSG acima de 30. Muitos pacientes permanecem longos períodos em remissão clínica da doença, embora probabilidade de ausência de recidiva por dois anos seja de apenas 20% (4).

Conforme a Classificação de Montreal e a extensão de acometimento macroscópico ao exame de colonoscopia, a doença pode ser estadiada em: proctite ou retite (limitada ao reto), colite esquerda (quando afeta o cólon distalmente à flexura esplênica) e pancolite (acomete porções proximais à flexura esplênica). Os sintomas e manifestações clínicas da RCU podem variar conforme a extensão da doença, sendo mais frequentes as manifestações locais nos pacientes com proctite, enquanto sintomas sistêmicos como febre, emagrecimento, perda sanguínea significativa e dor abdominal são predominantes em pacientes com colite extensa. Ademais, alguns pacientes apresentam manifestações clínicas extra intestinais (MEI) significativas, tais como manifestações articulares (artrites e artralguas), que acometem cerca de 20 % dos pacientes com RCU (4).

O desenvolvimento das DII tem sido relacionado ao sinergismo entre fatores de risco internos (por exemplo, suscetibilidade genética) e externos (como dieta, estresse, higiene, fumo e apendicectomia) (1-5). A natureza prolongada dessa doença resulta em forte impacto na vida dos pacientes, tendo em vista a quantidade de terapias, hospitalizações, cirurgias e comprometimentos na qualidade de vida, na produtividade econômica e na função social (5,6).

A RCU é a mais comum entre as DII, afetando cerca de 0,3% da população mundial, com uma taxa de incidência de 1,2 a 20,3 casos por 100.000 habitantes por ano. Acomete principalmente adultos jovens, com pico entre a 3ª e 4ª décadas de vida (6-8).

Os países do mundo ocidental, como América do Norte e norte da Europa, estão na fase de prevalência com estabilização na incidência das DII (6,9). Destaca-se que as maiores taxas de prevalência de RCU nessas regiões foram relatadas nos Estados Unidos e na Noruega, com estimativas de 286 e 505 casos por 100.000 habitantes, respectivamente (6).

Por outro lado, os países recentemente industrializados da América Latina encontram-se na fase de aceleração da incidência com aumento rápido, porém com menor prevalência de DII (6,9). Em relação à RCU, na América Latina, têm sido observadas taxas de incidência de 4 a 5 casos por 100.000 habitantes por ano (10).

No Brasil, houve um aumento gradativo de RCU de aproximadamente 15% entre o período de 1988 a 2012 (11). Recentemente, um estudo encontrou um aumento da incidência de RCU no Brasil de 5,7 para 6,9 por 100.000 habitantes ($p < 0,001$) no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2020, evidenciando a necessidade de se traçar estratégias de políticas públicas no sentido de oferecer os cuidados adequados à população acometida pela doença (9).

Nesse contexto, o diagnóstico e a classificação da RCU, realizados considerando a história clínica do paciente e os exames físico, laboratoriais, endoscópicos (colonoscopia ou retossigmoidoscopia) e histopatológicos, são fundamentais para o cuidado adequado durante o tratamento e o acompanhamento dos pacientes (4).

Entre os diferentes sistemas de pontuação para a mensuração da atividade inflamatória na RCU, frequentemente são utilizados o escore de Mayo e o *Ulcerative Colitis Disease Activity Index* (UC-DAI). Ambos consideram a frequência de evacuações, o sangramento retal, os achados endoscópicos e a avaliação da atividade da doença pelo médico. Esses quatro critérios recebem pontuações de 0 a 3, de modo que o escore total varia de 0 a 12. Pontuações mais altas indicam maior severidade/atividade da doença, com algumas diferenças nos intervalos de escore total considerados para classificação (0-2: normal ou remissão; 3-5: leve; 6-10: moderada; 11-12: grave, para o escore de Mayo; e, 0-2: nenhuma; 3-5: discreta; 6-8: moderada; 9-12: grave, para o UC-DAI). A avaliação endoscópica também possui diferenças, sendo classificada em: ausência de doença ou doença inativa (cicatriz), doença leve (eritema, redução do padrão vascular, leve friabilidade), doença moderada (eritema evidente, perda do padrão vascular, friabilidade, erosões) e doença grave (sangramento espontâneo, ulcerações), no escore de Mayo; e, em aspecto da mucosa normal, com friabilidade discreta, com friabilidade moderada e com sangramento espontâneo, no UC-DAI. Destaca-se, ainda, o uso frequente do subescore endoscópico de Mayo, para o qual o valor de 0 ou 1 é considerado cicatrização de mucosa, com baixa necessidade de colectomia (12,13).

Apesar dos avanços no diagnóstico e no tratamento farmacológico, o manejo das DII permanece complexo. Requer uma abordagem holística interdisciplinar e o controle da atividade da doença com um monitoramento próximo ao paciente, de modo a minimizar os eventos adversos e potencializar a adesão ao tratamento. Nessa perspectiva, é fundamental a garantia do acesso dos pacientes à informação e aos cuidados de saúde, bem como a tomada de decisão de modo compartilhado (14).

4.2 Tratamento recomendado

De acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doença e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10) (15), a RCU é classificada em:

- K51.0 Enterocolite ulcerativa.
- K51.2 Proctite ulcerativa.
- K51.3 Retossigmoidite ulcerativa.
- K51.5 Colite esquerda.
- K51.8 Outras colites ulcerativas.

O curso natural da doença consiste em períodos de remissão e de crises de agudização e, apesar de a RCU ser curada totalmente com proctocolectomia, as terapias medicamentosas são consideradas a principal ferramenta de cuidado e tratamento (3). O objetivo principal do tratamento da RCU consiste em alcançar a remissão clínica da doença (fase de indução) livre de corticoides e, posteriormente, manter a remissão por longo prazo, evitando agudização e recidivas (fase de manutenção) (4).

Os medicamentos utilizados para o tratamento da RCU, seja na indução da remissão ou na prevenção de recidivas, incluem aminossalicilatos orais ou tópicos (por exemplo: sulfassalazina, olsalazina, balsalazida e mesalazina), corticoides (por exemplo: prednisolona, hidrocortisona, budesonida e beclometasona), tiopurinas (por exemplo: azatioprina e 6-mercaptopurina), imunomoduladores (por exemplo: ciclosporina, metotrexato e tacrolimus) e imunobiológicos (por exemplo: infliximabe, adalimumabe, vedolizumabe e tofacitinibe) (16).

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para RCU (4), publicado em 2021, descreve que a estratégia utilizada no tratamento deve considerar as características da doença, tais como sua extensão (proctite, colite esquerda ou pancolite), gravidade (leve, moderada ou grave), fase (indução ou manutenção da remissão), presença de MEI, efeitos colaterais e resposta a medicamentos anteriores, conforme apresentado no Quadro 1.

Por meio dos tratamentos propostos, os benefícios esperados em pacientes com doença ativa são a remissão dos sinais e sintomas e a manutenção deste estado por, pelo menos, seis meses. Para pacientes em remissão, o objetivo é a prevenção de recorrências da doença (4).

Especificamente em relação ao medicamento mesalazina para tratamento da RCU, as apresentações e as concentrações padronizadas são: comprimidos de 400 mg e 800 mg e comprimidos de liberação prolongada 500 mg, para uso oral, além de supositórios de 250 mg, 500 mg, 1.000 mg e enemas de 1 g e 3 g, para uso retal (4).

Quadro 1. Tratamentos preconizados conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa.

Tratamento de Indução	
Proctite	<ul style="list-style-type: none"> • Priorizar o tratamento tópico com supositório de mesalazina 1 g por dia. • Na doença moderada, pode ser necessário associar terapia oral com mesalazina (2,4 g a 4,8 g ao dia) ou sulfassalazina (2 g a 4 g ao dia). • Pacientes intolerantes, que não aderem à terapia por via retal ou refratários ao tratamento com aminossalicilatos, podem, alternativamente, ser tratados como preconizado para a pancolite.
Colite esquerda leve a moderada	<ul style="list-style-type: none"> • Enemas de mesalazina (1 g ou 3 g/dia) associados à mesalazina oral (2,4 g a 4,8 g ao dia) ou sulfassalazina (2 g a 4 g ao dia). • Doença moderada pode se beneficiar das doses orais maiores da mesalazina (4,8 g ao dia) ou sulfassalazina (4 g ao dia) e deve-se utilizar curso de prednisona, com redução gradativa da dose até sua suspensão. • Pacientes intolerantes, que não aderem à terapia por via retal ou refratários ao tratamento com aminossalicilatos, podem, alternativamente, ser tratados como preconizado para a pancolite.
Pancolite leve a moderada	<ul style="list-style-type: none"> • Inicia-se com sulfassalazina (2 g a 4 g ao dia de 12/12 h) ou mesalazina (2 g a 4,8 g ao dia de 12/12 h ou 8/8 h) oral. As doses devem ser reduzidas após melhora do quadro clínico para sulfassalazina (1 g de 12/12 h) e mesalazina (2 g ou 2,4 g ao dia). • Em caso de falha de indução com esses medicamentos, preconiza-se o uso de corticoide. • Na doença moderada, alternativamente, pode ser usada prednisona oral (0,75 mg/kg/dia a 1 mg/kg/dia, não excedendo a dose máxima diária de 60 mg), com redução gradual da dose. • Pacientes que responderem apenas parcialmente à prednisona ou em que não se consiga reduzir a dose do corticoide sem recaídas da doença, deve-se iniciar o uso de azatioprina (2 mg/kg/dia a 2,5 mg/kg/dia). • Casos refratários à azatioprina devem ser tratados como doença grave.
Retocolite moderada a grave	<ul style="list-style-type: none"> • Na doença moderada a grave, o tratamento inicial é feito com corticoide oral e aminossalicilato e deve-se iniciar imunossupressor nos pacientes com dependência de corticoide. • Casos de falha do imunossupressor, após mínimo de 12 semanas de tratamento ou perda de resposta ou toxicidade (intolerância, hipersensibilidade ou outro evento adverso) aos medicamentos sintéticos convencionais, deve ser considerado o uso de terapia imunobiológica com anti-TNF alfa (infliximabe) ou anti-integrina (vedolizumabe) ou inibidores da JAK (tofacitinibe).
Colite aguda grave	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com doença moderada a grave que não respondem às medidas preconizadas anteriormente descritas ou pacientes com doença grave com comprometimento sistêmico devem ser tratados em ambiente hospitalar com hidrocortisona 100 mg intravenosa de 6/6 h por sete a dez dias. • Preconiza-se o acompanhamento do paciente por equipe cirúrgica devido ao risco de necessidade de colectomia em qualquer momento da evolução. • Em quadro de melhora clínica, a hidrocortisona deve ser substituída pela prednisona, sendo então seguido o tratamento preconizado para pancolite moderada a grave. • Na ausência de resposta ao corticoide, preconiza-se o uso de ciclosporina intravenosa (2 mg/kg/dia em infusão contínua durante sete dias), como primeira escolha, em serviço com experiência nesse uso. Após resposta clínica, recomenda-se ciclosporina oral (5 mg/kg de 12/12 h) por 12 semanas. Deve-se fazer transição para o uso da azatioprina (2 mg/kg a 2,5 mg/kg), com redução gradual do corticoide. Caso o paciente fique com tripla imunossupressão (corticoide + ciclosporina + azatioprina), deve ser feita a profilaxia para <i>Pneumocitis jiroveci</i> com sulfametoxazol + trimetoprina (800 mg + 160 mg, três vezes por semana).
Tratamento de Manutenção da Remissão Clínica	
<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com episódio único de proctite não necessitam de terapia de manutenção. Os demais casos devem manter a terapia por via oral, com o medicamento utilizado na indução, sulfassalazina ou mesalazina. • 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 a azatioprina (2 mg/kg/dia a 2,5 mg/kg/dia). 	

- Pacientes com proctite, alternativamente aos aminossalicilatos orais, pode ser realizada a terapia de manutenção com supositório de mesalazina (250 mg a 1 g, três vezes por semana). Em casos de agudização com uso de supositórios no esquema descrito acima, devem utilizá-los diariamente.
- Nos casos em que a remissão da doença foi alcançada com a azatioprina (com ou sem uso de corticoide na fase de indução), seu uso deve ser mantido por tempo indeterminado.
- Pacientes que receberam indução com infliximabe ou vedolizumabe devem manter-se sob as doses de 5 mg/kg e 300 mg a cada oito semanas, respectivamente. Esses medicamentos devem ser suspensos em três meses, se não houver resposta clínica.
- Pacientes que receberam indução com tofacitinibe (10 mg 12/12 h, por pelo menos oito semanas) devem manter-se sob as doses orais de 5 mg de 12/12 h para manutenção do tratamento. Esse medicamento deve ser suspenso na semana 16, se não houver resposta clínica.

JAK: Janus quinase (do inglês, *Janus kinase*); TNF: fator de necrose tumoral (do inglês, *tumor necrosis factor*).

Fonte: Adaptado do PCDT de RCU do Ministério da Saúde (4).

4.3 Recomendações anteriores da Conitec

A mesalazina grânulos (Pentasa® sachê 2 g) foi solicitada pela empresa Ferring International Center SA para incorporação no SUS para o tratamento de pacientes com RCU (manutenção da remissão), conforme Relatório de recomendação do Ministério da Saúde nº 64 de agosto de 2013 (17).

Na ocasião, o demandante indicava que a formulação da mesalazina 2 g em grânulos de liberação prolongada na forma farmacêutica de sachê, considerada uma nova apresentação do medicamento à época, proporcionaria maior aderência dos pacientes e, conseqüentemente, maior efetividade do tratamento da doença (17).

Uma vez que a pergunta de pesquisa não foi relatada no respectivo Relatório de Recomendação, não foi possível verificar sua correspondência com a pergunta estruturada no pedido de incorporação em análise. Em alguns trechos, como na seção de evidências clínicas, nota-se que o foco foi a comparação de esquema de dosagem. Já na análise econômica, destaca-se a comparação da forma de apresentação da mesalazina e apenas a fase de remissão (17).

Em relação às evidências científicas, dos dez estudos apresentados pelo demandante, os pareceristas incluíram somente a publicação de Dignass *et al.* (18), por julgarem que esta preenchia os critérios estabelecidos na solicitação de incorporação da tecnologia. Os demais estudos foram excluídos por razões diversas, com destaque ao fato de a maioria ter apresentado comparações de doses ou apresentações farmacológicas diferentes daquela proposta pelo demandante. Os pareceristas também atualizaram as buscas, porém não foram identificados estudos adicionais (17).

No estudo de Dignass *et al.* (18), um ensaio clínico randomizado (ECR) multicêntrico unicego de não-inferioridade, comparou-se a eficácia e a segurança de dois regimes de doses de mesalazina em grânulos de liberação prolongada para manutenção de remissão em um ano de 362 pacientes com RCU: mesalazina 2 g, uma vez ao dia, *versus* mesalazina 1 g, duas vezes ao dia. Após 12 meses de acompanhamento, os resultados demonstraram que o grupo de dose única diária de 2 g apresentou maior taxa de manutenção de remissão em comparação ao grupo que utilizou duas doses diárias de 1 g (70,9% *versus* 58,9%; $p = 0,024$). Além disso, a aderência do paciente medida pelo número de sachês distribuídos e retornados não foi estatisticamente diferente entre os grupos. Já a aderência medida pela escala visual analógica foi maior

no grupo de dose única diária em comparação ao grupo com duas doses diárias ($p < 0,05$). De modo geral, houve maior incidência de eventos adversos no grupo mesalazina dose única de 2 g, mas sem diferença estatística em relação ao grupo com duas tomadas diárias ($p = 0,24$). Não foi apresentada a avaliação do risco de viés, contudo a equipe de pareceristas destacou limitações metodológicas críticas nesse estudo (17).

No que se refere à avaliação econômica conduzida, o demandante elaborou uma árvore de decisão para a avaliação de custo-efetividade da mesalazina em grânulos (sachê de 2 g em dose única diária) em comparação à mesalazina em comprimidos (dois comprimidos de 500 mg ingeridos duas vezes ao dia, totalizando dose diária de 2 g), visando estimar os desfechos (colectomias e reinduções evitadas) e custos associados a cada alternativa de tratamento. Os pareceristas destacaram que houve maior taxa de remissão e menor chance de realização de cirurgia de colectomia entre pacientes tratados com mesalazina sachê em dose única diária, de acordo com os achados apresentados no dossiê. Contudo, não foram reportados os valores numéricos dos resultados dessa avaliação econômica nem foi realizada uma nova análise pelos pareceristas, apesar de elencarem diversas preocupações decorrentes de incertezas metodológicas, estruturais e paramétricas (17).

Para a análise de impacto orçamentário (AIO), considerou-se a incorporação da mesalazina em grânulos (sachê de 2 g) como opção de tratamento para manutenção da remissão em pacientes elegíveis ao tratamento para RCU durante um horizonte temporal de 60 meses. A economia estimada pelo demandante foi de R\$ 145.279,40 em um tempo horizonte de cinco anos. Os pareceristas ponderaram sobre os pressupostos assumidos para caracterização da população-alvo e sua adesão ao tratamento, além da falta de detalhamento de recursos utilizados em todas as fases e modalidades de tratamento (17).

Com base nas evidências clínicas e econômicas apresentadas e nas contribuições da consulta pública, a Conitec ponderou sobre os seguintes aspectos: a ausência de evidências científicas robustas; a magnitude limitada dos benefícios e sua não inferioridade em relação ao comprimido; a disponibilidade no SUS de outra forma farmacêutica do mesmo medicamento para o tratamento da RCU; o alto impacto orçamentário com a possível incorporação e migração dos pacientes que utilizam outras apresentações disponíveis no SUS (particularmente as de 400 mg e 800 mg de liberação convencional, que se apresentam como medicamento genérico); os possíveis desperdícios com o uso do sachê e sua produção exclusivamente por uma única empresa, o que acarretaria a impossibilidade de estabelecer concorrência (17).

Nesse contexto, na reunião que apreciou o retorno da consulta pública e considerando as evidências apresentadas no Relatório, o Plenário da Conitec, em 03 de julho de 2013, deliberou, por unanimidade, em manter sua recomendação preliminar pela não incorporação do medicamento mesalazina grânulos (2 g sachê) para o tratamento da RCU, sob o Registro de Deliberação nº 57/2013 e publicação na Portaria nº 43, de 23 de agosto de 2013 (17).

Ademais, as recomendações anteriores da Conitec incluem também a exclusão da mesalazina enema e supositório para o tratamento da doença de Crohn, conforme detalhado no Relatório de Recomendação nº 167/2015. Tais apresentações foram excluídas para os códigos da CID-10 K50.0 Doença de Crohn do intestino delgado, K50.1 Doença de Crohn do intestino grosso e K50.8 Outra forma de doença de Crohn, sendo mantida apenas a mesalazina oral em comprimidos. Por outro lado, todas essas apresentações permaneceram compatíveis com os demais códigos da CID-10 constantes do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), incluindo aqueles da RCU (19).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A mesalazina, também denominada de ácido 5-aminossalicílico ou 5-ASA, é um anti-inflamatório local, de uso oral ou retal, que atua na parede intestinal do trato digestivo em quaisquer condições de pH entérico, com atividade terapêutica dependente do contato local com a mucosa intestinal inflamada. A apresentação sachê (nome comercial Pentasa® sachê) contém microgrânulos de mesalazina revestidos com etilcelulose, que resultam na liberação lenta e contínua do fármaco do duodeno para o reto. O efeito do medicamento depende do trânsito e do peristaltismo intestinal individual e da localização do quadro inflamatório na colite ulcerativa (20).

O Quadro 2 apresenta a descrição técnica da mesalazina sachê. No Brasil, a aprovação desse medicamento pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) se deu em 1996, na classe terapêutica de “Outros Produtos para o Aparelho Digestivo e Metabolismo”. É indicada para o tratamento de redução das reações inflamatórias em mucosas gastrointestinais na RCU leve a moderada, bem como para a prevenção de recidivas em pacientes acima de 18 anos de idade. De acordo com o sítio da Anvisa, apenas a empresa demandante possui registro ativo para a apresentação em sachê (21).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento oral
Princípio ativo	Mesalazina
Nome comercial	Pentasa® sachê
Apresentação	Sachês contendo grânulos de liberação prolongada de 2 g disponíveis em embalagens com 15 ou 30 sachês.
Detentor do registro	Laboratórios Ferring Ltda. (CNPJ 74.232.034/0001-48)
Fabricante	Ferring International Center AS (FICSA)
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento da retocolite ulcerativa, prevenção e redução de recidivas. Registros: 1287600020103 (Validade: 12/2026); 1287600020111 (Validade: 12/2026); 1287600020121 (Validade: 12/2026); 1287600020146 (Validade: 12/2026); 1287600020138 (Validade: 12/2026).

Indicação proposta	Indicado como anti-inflamatório para redução da inflamação de mucosas gastrointestinais na retocolite ulcerativa idiopática (inflamação crônica das camadas superficiais que revestem o intestino grosso e reto) e para prevenir e reduzir recidivas em pacientes acima de 18 anos de idade.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada de Pentasa® sachê (mesalazina) para pacientes adultos acima de 18 anos de idade com diagnóstico de retocolite ulcerativa consiste em: <ul style="list-style-type: none"> • Indução (agudo): Dose individual de até 4 g/dia (dois sachês de 2 g). • Manutenção: Dose inicial recomendada de 2 g/dia (um sachê de 2 g). O limite máximo diário de administração é de 4 g/dia.
Patente¹	Nº do pedido: BR 11 2012 014935 0 B1. Data depósito: 15/12/2010. Data publicação: 08/03/2016. Data concessão: 21/12/2021. País: Organização Europeia de Patentes. Nº: 09 179877.7. Validade: 15/12/2030.

¹Carta Patente nº BR 11 2012 014935 0 B1, INPI. Disponível em: <<https://busca.inpi.gov.br/pePI/>> Acesso em 29/07/2022.

Fonte: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Pentasa®. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=128760002>>. Acesso em 28/07/2022.

Contraindicações: Hipersensibilidade conhecida à mesalazina ou aos salicilatos ou a qualquer componente das formulações e em casos de doenças renais ou hepáticas graves. Também é contraindicado para menores de 18 anos de idade. Este medicamento está classificado na categoria B conforme “Categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas” e não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (22).

Cuidados e precauções: A maioria dos pacientes que são intolerantes ou hipersensíveis à sulfassalazina pode utilizar Pentasa® sem risco de reações similares. No entanto, pacientes alérgicos à sulfassalazina devem ter cautela ao utilizar o Pentasa® devido ao risco de alergia ao salicilato. Podem ocorrer reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), em associação ao tratamento com mesalazina. Em caso de reações de intolerância aguda, como cólicas abdominais, dor abdominal aguda, febre, dor de cabeça severa e/ou o primeiro aparecimento de sinais e sintomas de reações cutâneas graves, como erupção cutânea, lesões nas mucosas ou qualquer outro sinal de hipersensibilidade, a terapia deve ser descontinuada imediatamente. O medicamento deve ser utilizado com cautela em pacientes com função hepática e renal prejudicada, sendo importante monitorar os parâmetros das funções hepática e renal, especialmente durante a fase inicial do tratamento. Em pacientes que desenvolveram disfunção renal durante o tratamento, deve-se suspeitar de nefrotoxicidade induzida pela mesalazina. Deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de úlcera gástrica e duodenal ou com doenças pulmonares, em particular a asma. Reações de hipersensibilidade cardíaca induzidas por mesalazina (mio e pericardites) têm sido raramente relatadas e discrasias sanguíneas sérias têm sido reportadas muito raramente. Pacientes que utilizam mesalazina concomitantemente com azatioprina, 6-mercaptopurina ou tioguanina podem ter maior risco de discrasias sanguíneas. O tratamento deve ser descontinuado caso haja suspeita ou evidências destas reações adversas. Pacientes com doença inflamatória intestinal apresentam risco de desenvolver nefrolitíase. Deve-se garantir a ingestão adequada de líquidos. **Gravidez e Lactação** - Pentasa® deve ser utilizado com cautela durante a gravidez e lactação, avaliando-se o risco/benefício. A mesalazina é conhecida por atravessar a barreira placentária, e sua concentração plasmática no cordão umbilical é menor que a concentração no plasma materno. O metabólito acetil-mesalazina é encontrado na mesma concentração no cordão umbilical e no plasma materno. Estudos realizados em animais com mesalazina oral não demonstraram riscos diretos ou

indiretos com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Não há estudos adequados e bem controlados do uso de Pentasa® em mulheres grávidas. A mesalazina é excretada no leite materno, com concentração mais baixa do que no sangue materno, enquanto o metabólito acetil-mesalazina aparece em concentrações similares ou aumentadas. Em caso de reações de hipersensibilidade, como diarreia no lactante, a amamentação deve ser descontinuada. **Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas** - Não parece ter efeito na capacidade de dirigir e/ou operar máquinas. **Fertilidade** - Estudos em animais não demonstraram efeito da mesalazina na fertilidade feminina e masculina. **Uso em idosos e crianças** - As precauções com pacientes idosos são as mesmas necessárias a qualquer outro paciente, devendo dedicar atenção especial com relação às funções hepática e renal através de avaliação laboratorial periódica. Devido à falta de dados sobre a administração da mesalazina em altas doses na população pediátrica, este medicamento não é recomendado para pacientes menores de 18 anos (22).

Eventos adversos: É importante notar que muitas das desordens podem ser atribuídas à própria DII. As reações adversas mais frequentes são diarreia, náuseas, dor abdominal, dor de cabeça, vômito e erupção cutânea. Reações de hipersensibilidade e febre podem ocorrer ocasionalmente, bem como reações adversas cutâneas graves, incluindo SSJ e NET. Os eventos adversos considerados comuns ($> 1/100$ e $\leq 1/10$), com base nos testes clínicos realizados pela Ferring e relatos de eventos pós-comercialização, foram: cefaleia, diarreia; dores abdominais, náusea, vômitos, flatulência, piora da retocolite ulcerativa, erupção cutânea (urticária e erupção eritematosa), febre, artralgia e astenia (22).

5.1 Preço proposto para incorporação

O preço proposto pelo demandante para a incorporação do medicamento Pentasa® sachê 2 g é de R\$ 7,38 por sachê (20). Foram realizadas consultas de preços praticados em compras públicas no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), por meio do Banco de Preços em Saúde (BPS) (Tabela 1).

Tabela 1. Preço da tecnologia proposta pelo demandante.

Apresentação	Preço unitário proposto pelo demandante ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas ³
Sachês oral contendo grânulos de liberação prolongada de 2 g.	R\$ 7,38	R\$ 21,50 ⁴	R\$ 17,64

¹ Preço apresentado pelo demandante em seu dossiê.

² Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 18%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) – disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>>. Consulta realizada em 31/07/2022.

³ Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde da Secretaria-Executiva do Ministério da saúde (DLOG/SE/MS), conforme SIASG, ou pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, por meio do BPS. Consulta realizada em 26/08/2022 (adotado o menor valor observado entre as duas fontes).

⁴ Refere-se ao preço unitário. Para a apresentação descrita na CMED, correspondente ao Pentasa® sachê na apresentação de 2 g contendo 15 ou 30 envelopes, o preço é de R\$ 322,55 ou R\$ 645,14, respectivamente.

5.2 Comparação dos custos de tratamento

A Tabela 2 apresenta a estimativa de custos unitário e anual para a intervenção proposta e suas apresentações em comparação.

Tabela 2. Doses e custos unitários da mesalazina em sachê e das apresentações orais de mesalazina disponíveis no Sistema Único de Saúde para o tratamento da retocolite ulcerativa.

Medicamento	Concentração (mg)	Dose	Unidades diárias	Custo unitário	Fonte
Mesalazina (Comprimidos)	400	2000 mg/dia	5	R\$ 0,60	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos) ¹	500	2000 mg/dia	4	R\$ 2,12	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos)	800	2000 mg/dia	2,5	R\$ 0,65	BPS ²
Mesalazina (Sachê) ¹	2000	2000 mg/dia	1	R\$ 7,38	Preço proposto

¹ Apresentação de liberação prolongada.

² Valor obtido em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) na data de 22/07/2022.

Destaca-se que os custos apresentados na Tabela 2 foram calculados com a adoção de uma mesma dose de 2 g de mesalazina ao dia para todos os tratamentos. Contudo, é possível que haja necessidade de uma dose maior para a indução da remissão, onde as informações do PCDT e da bula do fabricante orientam o uso de uma dose de até 4 g diários durante esse período de remissão e sua posterior redução para a então dose recomendada de 2 g diários. Tais variações foram consideradas na análise deste Relatório e se encontram detalhadas no tópico de evidências econômicas, nas Tabelas 7 e 8.

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo deste Relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Ferring Pharmaceuticals sobre a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da mesalazina com grânulos de liberação prolongada (Pentasa® Sachê de 2 g), para o tratamento da RCU leve a moderada em pacientes acima de 18 anos, visando avaliar sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante elaborou duas perguntas de pesquisa para nortear a busca e seleção de evidências, cujo detalhamento é apresentado nos Quadros 3 e 4.

Quadro 3. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante para o uso de mesalazina sachê na terapia de indução da remissão da retocolite ulcerativa leve a moderada.

População	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com RCU idiopática ativa (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de indução à remissão.
-----------	--

Intervenção (tecnologia)	Mesalazina sachê (oral) – grânulos de liberação prolongada
Comparador	Mesalazina (demais apresentações orais)
Desfechos (Outcomes)	<p>Desfecho primário:</p> <p><u>Eficácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Remissão Clínica, endoscópica e combinada - Resposta Clínica, endoscópica e combinada - Cicatrização da Mucosa <p>Desfecho secundário:</p> <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos <p><u>Outros desfechos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Adesão ao tratamento (preferência, aceitabilidade, satisfação) - Eficácia farmacocinética - Qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo Estudos observacionais

Pergunta 1: Qual a eficácia e segurança do uso de mesalazina sachê para o tratamento via oral na RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de indução à remissão?

Quadro 4. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e tipo de estudo) elaborada pelo demandante para o uso de mesalazina sachê na manutenção da remissão da retocolite ulcerativa leve a moderada.

População	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de manutenção da remissão.
Intervenção (tecnologia)	Mesalazina sachê (oral) – grânulos de liberação prolongada
Comparador	Mesalazina (demais apresentações orais)
Desfechos (Outcomes)	<p>Desfecho primário:</p> <p><u>Eficácia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Remissão clínica sustentada <p>Desfecho secundário:</p> <p><u>Segurança</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eventos adversos <p><u>Outros desfechos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Adesão ao tratamento (preferência, aceitabilidade, satisfação) - Eficácia farmacocinética - Qualidade de vida relacionada à saúde
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo Estudos observacionais

Pergunta 2: Qual a eficácia e segurança do uso de mesalazina sachê para o tratamento via oral na RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de manutenção da remissão?

De acordo com o demandante, as buscas foram realizadas no dia 20 de dezembro de 2021, compreendendo as seguintes bases: MEDLINE via *Pubmed*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Uma estratégia de busca (Anexo 1) foi estruturada levando-se em consideração o vocabulário controlado e palavras-chave relacionados à doença (retocolite crônica ulcerativa) e ao tratamento de estudo (mesalazina),

combinados com filtros para ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas (para a identificação de estudos sobre eficácia e segurança) ou com termos relacionados a desfechos centrados nos pacientes (satisfação, preferências, aceitabilidade e adesão). Apesar de reportar que os termos de busca foram adaptados conforme as especificidades da base pesquisada, o demandante não apresentou as estratégias individualizadas para cada uma delas.

Foram incluídas publicações completas em inglês, português e espanhol sobre o uso da mesalazina sachê em comparação direta ou indireta com mesalazina em demais apresentações, para a terapia oral de indução e manutenção da remissão da RCU idiopática em todas as extensões, em pacientes adultos (idade ≥ 18 anos) e com a doença leve a moderada. Além dos estudos que não contemplaram o PICOT, foram excluídos os estudos de caso ou série de casos, estudos em animais, artigos de opinião e/ou comentários, protocolos de pesquisa e/ou estudos piloto com ausência de resultados, resumos de congressos e/ou conferências.

O fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo demandante consta no Anexo 2. O processo foi realizado por dois revisores de forma independente, com consulta a um terceiro caso não houvesse consenso. Ao final, foram incluídos cinco estudos: dois ensaios clínicos randomizados abertos (23,24) e três estudos observacionais com grupo comparador – dois do tipo coorte (25,26) e um transversal (27).

Os estudos foram descritos individualmente, textualmente e em tabelas, com o detalhamento dos objetivos, local, número de participantes, fase do tratamento, população, tecnologias avaliadas e esquema terapêutico (dosagem, frequência e duração). A síntese dos resultados foi apresentada da mesma forma, incluindo tabelas com os achados de cada estudo segundo desfecho avaliado, medida do desfecho, resultados por braço, tamanho do efeito e direção do efeito. Considerando que não foram utilizadas medidas de associação para a estimativa do tamanho do efeito e seus respectivos intervalos de confiança, o demandante fundamentou-se apenas no *p*-valor para o relato do tamanho do efeito.

O demandante classificou os dois ensaios clínicos incluídos como de alto risco de viés aplicando a ferramenta *Risk of bias 2.0* (RoB 2), contudo sem estruturar tais resultados de forma tabular ou gráfica nem apresentar as justificativas de julgamento do risco de viés para cada um dos desfechos e os cinco domínios avaliados.

Apesar de ser indicada para avaliação do risco de viés de estudos observacionais comparativos do tipo coorte ou caso-controle, o demandante utilizou a ferramenta *Newcastle Ottawa Scale* (NOS) para todos os estudos observacionais incluídos, inclusive o de desenho transversal. Os resultados desta avaliação foram estruturados em tabela com a apresentação da pontuação por item para cada domínio e da pontuação final (variando de 4 a 6).

Em relação à qualidade da evidência por desfecho, foi avaliada a partir do sistema *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), preconizado pelas diretrizes metodológicas para

elaboração de revisões sistemáticas e pareceres técnico-científicos (PTC) do Ministério da Saúde (28). Contudo, não foram apresentadas as estimativas de efeito que embasaram essa avaliação.

Adicionalmente, o demandante pesquisou por ensaios clínicos registrados na base *clinicaltrials.gov*, não havendo estudos em andamento ou para iniciar que atendessem diretamente as comparações elencadas no PICOT.

6.2 Avaliação crítica da demanda

Apesar do alinhamento entre a pergunta PICOT e os critérios de elegibilidade para a seleção dos estudos adotados pelo demandante, optou-se pela consolidação da seguinte pergunta de pesquisa: “A mesalazina sachê é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos com RCU leve a moderada com indicação de tratamento com mesalazina oral na indução ou na manutenção da remissão clínica?”. Nesse sentido, foram feitas alterações na definição da população – informando a indicação de tratamento com mesalazina oral para a indução ou a manutenção da remissão clínica – e nos desfechos do estudo – de modo a priorizar os desfechos mais relevantes clinicamente e sua distribuição como primários ou secundários (Quadro 5).

Quadro 5. Pergunta PICOT (população, intervenção, comparador, outcomes [desfechos] e tipo de estudo) elaborada pelos pareceristas.

População	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com RCU leve a moderada com indicação de tratamento com mesalazina oral na indução ou manutenção da remissão clínica.
Intervenção (tecnologia)	Mesalazina sachê (oral) – grânulos de liberação prolongada
Comparador	Demais apresentações orais de mesalazina
Desfechos (Outcomes)	<p>Desfecho primário:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta clínica ou combinada (clínica e endoscópica) - Remissão clínica ou combinada (clínica e endoscópica) - Remissão clínica sustentada <p>Desfechos secundários:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta endoscópica - Remissão endoscópica - Cicatrização da mucosa - Eventos adversos - Qualidade de vida relacionada à saúde - Adesão ao tratamento - Aceitação/satisfação/preferência do paciente
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem meta-análise (padrão ou em rede) Ensaio clínico randomizado Estudos observacionais

A busca na literatura foi atualizada no dia 06 de setembro de 2022. As estratégias estruturadas por base (Embase, Pubmed, The Cochrane Library e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde - LILACS) e o fluxograma de seleção dos estudos elaborado pelos pareceristas são apresentados nos Apêndices 1 e 2, respectivamente. Adicionalmente, foram realizadas buscas manuais nas listas de referências de revisões sistemáticas sobre o tratamento da RCU (7,29-31).

Foram incluídos os estudos que atendessem ao acrônimo PICOT, sem restrições em relação ao idioma e data. Os critérios de exclusão foram os mesmos seguidos pelo demandante. Diante disso, na nova busca foram selecionados quatro estudos (23-26) já contemplados no PTC elaborado pelo demandante (Quadro 6). Keil *et al.* (27), incluído pelo demandante, foi excluído por não ter como foco a intervenção e os comparadores de interesse – o estudo investiga os fatores influenciadores da adesão ao uso da mesalazina, independentemente das formas de apresentação, no tratamento da RCU, não sendo sequer informado o número de pacientes em terapia com mesalazina em sachê ou comprimidos.

Quadro 6. Avaliação dos pareceristas sobre os estudos apresentados pelo demandante e estudos incluídos após a realização de nova busca.

Estudos selecionados pelo demandante	Avaliação dos pareceristas	
	Incluídos	Excluídos – Motivos
Farup <i>et al.</i> , (2001) (23)	X	
Yagisawa <i>et al.</i> (2019) (24)	X	
Robinson <i>et al.</i> (2013) (25)	X	
Nakagawa <i>et al.</i> (2019) (26)	X	
Keil <i>et al.</i> (2018) (27)		Estudo observacional cujos grupos de comparação não atendem à pergunta PICOT.

PICOT: acrônimo para população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo.

6.3 Evidência clínica

As evidências clínicas sobre eficácia e segurança da mesalazina sachê comparada à mesalazina nas demais apresentações orais para tratamento de RCU leve a moderada foram provenientes de dois ensaios clínicos randomizados (23,24) e dois estudos de coorte (25,26). As características desses estudos são apresentadas nos Quadros 8 e 9.

Todos os estudos incluídos relataram ter como população indivíduos adultos com RCU, com ênfase na fase ativa, sem o recorte para casos leves a moderado – exceto Farup *et al.* (23). Em relação à idade, apesar de Yagisawa *et al.* (24) não delimitarem idade mínima, incluíram todos os pacientes que pudessem avaliar a aceitação dos medicamentos e responder aos questionários de forma independente (idade média = 41 ± 13 anos).

Os ECR (23,24) compararam a mesalazina Pentasa® em grânulos (sachês de 1 g e 2 g) e em comprimidos (500 mg), administradas duas ou quatro vezes ao dia, totalizando a dose diária de 4 g. Investigaram desfechos de eficácia, segurança, adesão e aceitação do paciente. O tempo de seguimento dos participantes variou de seis a nove semanas (Quadro 7).

Já os estudos observacionais (25,26) tiveram como comparadores, para a investigação da adesão ou aceitação do paciente quanto ao tratamento com mesalazina Pentasa® em sachê, outras opções de comprimidos (Asacol®, Mesren® e Mezavant XL®, além da sulfassalazina Salazopyrin®), além dos comprimidos Pentasa®. A duração dos estudos variou de aproximadamente um ano e seis meses a três anos (Quadro 8). Destaca-se que Robinson *et al.* (25) incluíram apenas

pacientes virgens de tratamento no que se refere aos medicamentos de estudo nos seis meses anteriores à data-índice. Apesar dessa estratégia potencializar a obtenção de uma população homogênea e evitar confundimento devido às experiências dos pacientes (por exemplo, trocas de medicamento e recaídas) antes da linha de base, é necessário ponderar a validade externa dos seus achados.

Quadro 7. Características dos ensaios clínicos incluídos pela equipe de pareceristas.

Autor (ano)	Local	População	Delineamento do estudo	Grupos de tratamento	Desfechos do estudo
Farup <i>et al.</i> (2001)	NR	Pacientes ambulatoriais adultos com RCU ativa leve a moderada recrutados de 30 unidades gastroenterológicas	ECR aberto de não-inferioridade	<ul style="list-style-type: none"> Mesalazina em grânulos de liberação prolongada (Pentasa® 1 g): 2 sachês 2x/dia (4 g/dia) (n=74) Mesalazina em grânulos de liberação prolongada (Pentasa® 1 g): 1 sachê 4x/dia (4 g/dia) (n=76) Mesalazina em comprimidos de liberação prolongada (Pentasa® 500 mg): 2 comprimidos 4x/dia (4 g/dia) (n=77) <p>- Duração: 8 semanas</p>	<ul style="list-style-type: none"> Atividade da doença: avaliada a partir do UC-DAI – índice cujo escore total varia de 0 a 12, considerando a frequência das fezes, sangramento retal, aparência da mucosa na endoscopia e avaliação médica da atividade da doença Resposta ao tratamento: classificada a partir do En/UC-DAI – UC-DAI incluindo um item adicional sobre a avaliação funcional do paciente – em remissão (0-1), melhora (redução ≥ 2), sem alteração (alteração ± 1) e piora (aumento ≥ 2) Aceitação do tratamento: opinião do paciente quanto ao esquema de dosagem e relato de inconvenientes na ingestão do medicamento Adesão ao tratamento: % de uso calculada a partir da verificação dos medicamentos remanescentes na última visita Eventos adversos
Yagisawa <i>et al.</i> (2019)	Japão	Pacientes ambulatoriais diagnosticados com RCU nos hospitais da Universidade de Kitasato e da Universidade de Kyorin	ECR cruzado	<ul style="list-style-type: none"> Grupo 1: mesalazina em comprimidos de liberação prolongada (Pentasa® 500 mg) – 4 comprimidos 2x/dia (4 g/dia) – seguida por mesalazina em grânulos de liberação prolongada (Pentasa® 2 g) – 2 sachês 2x/dia (4 g/dia) (n=18) Grupo 2: mesalazina em grânulos de liberação prolongada (Pentasa® 2 g) – 2 sachês 2x/dia (4 g/dia) – seguida por mesalazina em comprimidos de liberação prolongada (Pentasa® 500 mg) – 4 comprimidos 2x/dia (4 g/dia) (n=15) <p>- Duração: 6 a 9 semanas para cada forma de apresentação</p>	<ul style="list-style-type: none"> Atividade da doença: avaliada a partir do escore parcial de Mayo (varia de 0-3, considerando apenas os achados endoscópicos) Percepção do paciente em relação ao efeito do tratamento Aceitação do tratamento: dificuldade de ingestão e fatores relacionados Adesão ao tratamento: escala visual analógica (taxa < 80% = baixa adesão); motivos para não adesão (esquecimento em tomar o medicamento por dificuldade de aceitação; facilidade no extravio do medicamento) Eventos adversos

ECR: ensaio clínico randomizado; En/UC-DAI: *enhanced UC-DAI*; NR: não reportado; UC-DAI: *Ulcerative colitis disease activity index*; RCU: retocolite ulcerativa.

Quadro 8. Características dos estudos observacionais incluídos pela equipe de pareceristas.

Autor (ano)	Local	População	Delimitação do estudo	Grupos de tratamento	Desfechos do estudo
Robinson <i>et al.</i> (2013) ¹	Reino Unido	Adultos com RCU ativa que receberam pelo menos duas prescrições de mesalazina oral incluídos no repositório de registros de dispensação de medicamentos <i>CegedimRx Data Repository</i> , virgens de tratamento com esse medicamento nos seis meses anteriores à data-índice	Coorte retrospectivo	<ul style="list-style-type: none"> • Asacol 400 mg em comprimidos (n=200) • Asacol 800 mg em comprimidos (n=200) • Pentasa® 500 mg em comprimidos de liberação prolongada (n=200) • Pentasa® 1000 mg em sachês (n=200) • Mesren 400 mg em comprimidos (n=200) • Mezavant XL 1200 mg em comprimidos gastro-resistentes de liberação prolongada (n=200) <p>- Duração: 3 anos</p> <p>- Pareamento dos grupos: idade e sexo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adesão: taxa de posse de medicamentos (MPR) – relação entre a duração pretendida da prescrição e o intervalo real entre recargas de prescrição (MPR ≥ 80% = paciente aderente)
Nakagawa <i>et al.</i> (2018)	Japão	Pacientes ambulatoriais adultos com RCU tratados por via oral com 5-ASA (Salazopyrin® COM, Asacol® COM, Pentasa® COM e Pentasa® sachê) por mais de 6 meses	Coorte prospectivo	<p>Participantes divididos conforme sua escolha quanto ao medicamento utilizado</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1: continuação do uso de comprimidos (n=79) • Grupo 2: troca de comprimidos para grânulos, sem alterar esquema terapêutico (n=42) <p>Após 2-3 meses, Grupo 2 foi dividido em:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 3: retorno ao uso de comprimidos (n=7) - Grupo 4: continuação do uso de grânulos (n=35) <p>- Duração: 19 meses</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Adesão ao tratamento: escala visual analógica de 100 mm, de 0 (não aderente) à 100 (totalmente aderente) • Aceitação do tratamento: opinião dos pacientes sobre o tratamento com comprimidos e grânulos (dificuldade no uso diário de medicamento, tamanho e número de comprimidos, frequência de doses, motivo de alteração para grânulos e dificuldade de ingestão)

COM: comprimidos; MPR: *medication possession ratio*; RCU: retocolite ulcerativa.

¹ Também avaliou a recidiva de RCU ativa (*medida proxy*: aumento ≥ 2 vezes no MPR, indicando uma duplicação da dose de mesalazina) em análise de subgrupos considerando os indivíduos tratados com Asacol. Uma vez que os grupos de comparação não compreendem o tratamento com mesalazina em sachê e demais formas de apresentação oral, tais resultados não serão reportados na presente análise crítica.

6.3.1 Efeitos desejáveis da tecnologia

Todos os estudos incluídos investigaram a adesão e a percepção/aceitação do paciente em relação ao tratamento, exceto Robinson *et al.* (25) que não apresentaram resultados sobre aceitação comparando a mesalazina em sachê com comprimidos. Adicionalmente, Farup *et al.* (23) e Yagisawa *et al.* (24) avaliaram desfechos de eficácia (alteração na atividade da doença e resposta ao tratamento) e segurança (eventos adversos). A síntese dos resultados para esses desfechos é apresentada nas Tabelas 3 e 4.

Resposta ao tratamento e remissão da doença

Farup *et al.* (23) encontraram uma melhora no índice UC-DAI para todos os participantes ($2,8 \pm 2,9$) e para os três grupos de tratamento: Pentasa® 1 g, 2 sachês 2x/dia ($3,2 \pm 3,5$); Pentasa® 1 g, 1 sachê 4x/dia ($2,9 \pm 3,5$) e Pentasa® 500 mg, dois comprimidos 4x/dia ($2,4 \pm 3,0$). Foi demonstrada não inferioridade entre os grânulos e os comprimidos, tendo em vista que diferença nas medianas do UC-DAI foram maiores que -1 para o limite inferior do intervalo de confiança de 95% em todas as comparações (Tabela 3). Apesar de não detalharem os resultados, os autores destacaram que as análises de subgrupo compreendendo idade, sexo, tabagismo, duração da doença, número de recaídas no ano anterior e extensão da doença não apresentaram significância em relação aos diferentes itens do UC-DAI. A porcentagem de pacientes em remissão ou com melhora variou de 67% a 78%, sem diferenças entre os grupos avaliados (Tabela 3).

Yagisawa *et al.* (24) relataram ausência de diferença estatisticamente significativa no escore parcial de Mayo antes e após a troca de tratamento com mesalazina em comprimidos e sachês (Tabela 3).

Percepção do paciente em relação ao efeito do tratamento

A maioria dos participantes (70%) do ECR de Yagisawa *et al.* (24) não notou diferença entre o tratamento com mesalazina em comprimidos quando comparados aos sachês, não havendo diferença na autopercepção do efeito considerando essas duas formas de apresentação ($p = 0,753$) (Tabela 3).

Aceitação do tratamento pelo paciente

A avaliação da frequência de doses como ótima foi maior entre participantes do ECR de Farup *et al.* (23) com uso de mesalazina sachê com dose diária dividida em duas frequências de ingestão (78%), quando comparada a quatro tomadas tanto para tratamento com sachês (26%) quanto para comprimidos (34%). Por outro lado, o relato de inconvenientes na ingestão do medicamento foi alto em todos os grupos (80% a 88%) (Tabela 3).

Os participantes do ECR de Yagisawa *et al.* (24) reportaram menor dificuldade na ingestão de mesalazina em grânulos (33%) em relação aos comprimidos (76%) ($p = 0,0005$). O principal motivo relatado foi o menor volume de medicamento na formulação de grânulos (Tabela 3).

A coorte de Nakagawa *et al.* (26) apresentou diferenças significativas entre os pacientes que mantiveram o tratamento com comprimidos de 5-ASA e aqueles que mudaram para grânulos para a dificuldade no uso diário de medicamento (12,7% vs 38,1%; $p < 0,005$), dificuldade de ingestão devido ao tamanho dos comprimidos (16,5% vs 54,8%; $p < 0,001$) e percepção do paciente de que o número de comprimidos é muito (30,4% vs 59,5%; $p < 0,005$) (Tabela 4).

Adesão do paciente ao tratamento

A adesão ao tratamento foi alta e sem diferença significativa entre os grupos avaliados nos dois ECR incluídos (acima de 91%) (23,24). Destaca-se que Farup *et al.* (23) apresentaram uma mesma taxa de adesão (97%) para os três grupos de comparação, independentemente da forma de apresentação da mesalazina e do número de doses diárias (Tabela 3).

No ECR de Yagisawa *et al.* (24), o tratamento com mesalazina em comprimidos foi relacionado a um maior esquecimento em tomar o medicamento e uma maior facilidade quanto ao extravio do medicamento, quando comparado ao sachê (18% vs 3% e 18% vs 0%, respectivamente) (Tabela 3).

Na coorte avaliada por Nakagawa *et al.* (26), também foi verificada alta adesão tanto para pacientes tratados com 5-ASA em comprimidos ($92,3 \pm 11,5$) e quanto em grânulos ($94,0 \pm 10,62$) ($p = 0,213$). As taxas de adesão foram maiores que 91%, independentemente do tipo de medicamento, número de doses diárias e número diário de comprimidos, dificuldade no uso diário de medicamento e dificuldade em tomar o comprimido devido ao seu tamanho. A adesão melhorou significativamente apenas entre os participantes que permaneceram utilizando medicamento em grânulos após dois a três meses (Grupo 4), aumentando de $94,2 \pm 10,9$ para $97,3 \pm 7,0\%$ ($p = 0,008$) com a mudança de comprimidos para grânulos. Trabalhar em tempo integral e dificuldades em tomar o comprimido devido ao seu tamanho foram os preditores significativos para o paciente continuar com o uso de sachês no Grupo 4 (HR: 53,1; IC de 95%: 1,908 a 1.479,324; $p = 0,019$ e HR: 193,8; IC de 95%: 1,967 a 19.085,427; $p = 0,025$, respectivamente). Os seguintes fatores não apresentaram associação com a adesão ao tratamento com mesalazina em sachê: sexo, idade, estágio da doença, tipo de comprimido, número de doses diárias, número total de comprimidos ao dia, dificuldade do paciente quanto ao uso diário de medicamento e percepção do paciente de que são muitos os comprimidos a ingerir (Tabela 4).

Já Robinson *et al.* (25), em uma outra coorte analisando pacientes tratados por via oral com aminossalicilatos, encontrou adesão variando de 30,0% a 46,0%. Especificamente em relação à mesalazina Pentasa®, não houve diferença significativa entre os percentuais de adesão para as diferentes formas de apresentação – 42,5% para comprimidos e 46,0% para sachês, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 3. Resultados para os desfechos de eficácia, adesão e aceitação do tratamento avaliados por Farup *et al.* (2001) e Yagisawa *et al.* (2019).

Desfechos	Resultados por grupo de comparação	p-valor
Farup <i>et al.</i> (2001)		
Atividade da doença (diferença nas medianas do UC-DAI) ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Pentasa® 1 g, 2 sachês 2x/dia vs Pentasa® 500 mg, 2 COM 4x/dia = 0,88 (Li inferior do IC 95%: 0,04) • Pentasa® 1 g, 1 sachê 4x/dia vs Pentasa® 500 mg, 2 COM 4x/dia = 0,52 (Li inferior do IC 95%=- 0,28) 	NR
Resposta ao tratamento (%) ²	<ul style="list-style-type: none"> • Pentasa® 1 g, 2 sachês 2x/dia: 39% remissão, 39% melhora, 11% sem alterações, 11% piora • Pentasa® 1 g, 1 sachê 4x/dia: 37% remissão, 39% melhora, 17% sem alterações, 7% piora • Pentasa® 500 mg, 2 COM 4x/dia: 31% remissão, 36% melhora, 18% sem alterações, 14% piora 	NS
Avaliação da frequência de doses como ótima pelo paciente (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Pentasa® 1 g, 2 sachês 2x/dia: 78% • Pentasa® 1 g, 1 sachê 4x/dia: 26% • Pentasa® 500 mg, 2 COM 4x/dia: 34% 	NR
Relato de inconvenientes na ingestão do medicamento (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Pentasa® 1 g, 2 sachês 2x/dia: 88% • Pentasa® 1 g, 1 sachê 4x/dia: 80% • Pentasa® 500 mg, 2 COM 4x/dia: 83% 	NR
Adesão ao tratamento (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Pentasa® 1 g, 2 sachês 2x/dia: 97% • Pentasa® 1 g, 1 sachê 4x/dia: 97% • Pentasa® 500 mg, 2 COM 4x/dia: 97% 	NR
Yagisawa <i>et al.</i> (2019)		
Atividade da doença (alteração no escore parcial Mayo)	<ul style="list-style-type: none"> • Pentasa® 2 g, 1 sachê 2x/dia: medidas descritivas NR • Pentasa® 500 mg, 4 COM 2x/dia: medidas descritivas NR 	0,838 0,478
Tratamento mais efetivo na opinião do paciente (%) ³	<ul style="list-style-type: none"> • Pentasa® 2 g, 1 sachê 2x/dia: 18% • Pentasa® 500 mg, 4 COM 2x/dia: 12% 	0,753
Dificuldade de ingestão (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Pentasa® 2 g, 1 sachê 2x/dia: 33% • Pentasa® 500 mg, 4 COM 2x/dia: 76% 	0,0005
Adesão ao tratamento (% média ± dp)	<ul style="list-style-type: none"> • Pentasa® 2 g, 1 sachê 2x/dia: 94% ± 8 • Pentasa® 500 mg, 4 COM 2x/dia: 91% ± 11 	0,139
Esquecimento em tomar medicamento devido sua aceitação (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Pentasa® 2 g, 1 sachê 2x/dia: 3% • Pentasa® 500 mg, 4 COM 2x/dia: 18% 	0,0456
Medicamento considerado mais fácil de extraviar (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Pentasa® 2 g, 1 sachê 2x/dia: 0 • Pentasa® 500 mg, 4 COM 2x/dia: 18% 	NR

COM: comprimido; dp: desvio-padrão; Li: limite inferior; NR: não reportado; NS: estatisticamente não significativo (p-valor não especificado no artigo).

¹ Adotou-se como critério de não inferioridade valores maiores que -1 para o limite inferior do intervalo de confiança de 95%.

² Resultados para análise APT (*all patients treated*).

³ 70% dos participantes indicaram ausência de diferença entre comprimidos e grânulos.

Tabela 4. Resultados para os desfechos de adesão e aceitação do tratamento avaliados por Nakagawa *et al.* (2018) e Robinson *et al.* (2013).

Desfechos	Resultados por grupo de comparação	p-valor
Robinson <i>et al.</i> (2013)		
Adesão ao tratamento (%)	<ul style="list-style-type: none"> • Asacol 400 mg COM: 32,5% • Asacol 800 mg COM: 44,0% • Pentasa® 500 mg COM: 42,5% • Pentasa® 1000 mg sachê: 46,0% • Mesren 400 mg COM: 30,0% • Mezavant XL 1200 mg COM: 39,5% 	> 0,05
Nakagawa <i>et al.</i> (2018)		
Dificuldade no uso diário de medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1 (início do estudo): 12,7%² • Grupo 2 (início do estudo): 38,1%³ 	< 0,005
Dificuldade de ingestão devido ao tamanho do comprimido	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1 (início do estudo): 16,5%² • Grupo 2 (início do estudo): 54,8%³ 	< 0,001
Percepção do paciente de que são muitos os comprimidos a ingerir	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1 (início do estudo): 30,4%² • Grupo 2 (início do estudo): 59,5%³ 	< 0,005
Preferência do paciente quanto ao nº de doses ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1 (início do estudo): 60,8%² • Grupo 2 (início do estudo): 66,7%³ 	0,559
Adesão ao tratamento (% média ± dp)	<ul style="list-style-type: none"> • Grupo 1 (início do estudo): 92,3 ± 11,5² • Grupo 2 (início do estudo): 94,0 ± 10, C6³ - Grupo 3 (DM antes e após): -4,0 ± 5,6⁴ - Grupo 4 (DM antes e após): 3,0 ± 2,2⁵ 	0,213 0,465 0,008

COM: comprimido; DM: diferença das médias; dp: desvio-padrão

¹ Os resultados foram dicotomizados em duas categorias: alguma preferência (reunindo as respostas relacionadas à preferência por uma dose, duas e três doses diárias) e nenhuma preferência em relação à frequência de ingestão.

² Participantes que continuaram com uso de comprimidos.

³ Participantes que trocaram uso de comprimidos por grânulos, permanecendo com o mesmo esquema terapêutico.

⁴ Participantes do Grupo 2 que retornaram ao uso de comprimidos após 2-3 meses.

⁵ Participantes do Grupo 2 que permaneceram utilizando medicamento em grânulos após 2-3 meses.

6.3.2 Efeitos indesejáveis da tecnologia

Os resultados referentes aos efeitos indesejáveis da tecnologia foram obtidos a partir dos ECR de Farup *et al.* (23) e Yagisawa *et al.* (24), uma vez que os demais estudos não investigaram desfechos relacionados à segurança.

Farup *et al.* (23) reportaram a ocorrência de eventos adversos em 70 participantes (31%), sendo a maioria destes relacionados a sintomas da RCU. Vinte pacientes (9%) tiveram eventos adversos provavelmente relacionados ao tratamento. Nove pacientes (4%) foram retirados por causa de eventos adversos e 15 (7%) por necessitar de outro tratamento devido ao agravamento da doença. Dos quatro eventos adversos graves relatados (dor nas costas, agravamento da doença, amputação de um dedo por acidente de trabalho e intoxicação alcoólica), nenhum foi considerado relacionado ao tratamento. Os autores destacaram que, de modo geral, os tratamentos foram bem tolerados e não houve diferenças clínicas ou estatisticamente significativas entre os grupos de estudo. Contudo, não apresentaram as frequências de eventos encontradas em cada grupo.

Yagisawa *et al.* (24) relataram que a maioria dos participantes não apresentou efeitos adversos durante o acompanhamento no estudo. No entanto, não foram apresentados dados adicionais relacionados aos efeitos adversos nem resultados da análise de comparação entre os grupos de estudo. Somente informaram que um paciente que havia utilizado mesalazina em comprimidos antes da inclusão no ensaio clínico apresentou deterioração dos sintomas abdominais durante o período de uso de mesalazina em grânulos e melhorou após a mudança para os comprimidos.

6.3.3 Avaliação do risco de viés

A equipe de parecerista reavaliou o risco de viés dos ECR para os domínios de processo de randomização, desvios da intenção pretendida, dados faltantes, aferição do desfecho e seleção dos resultados reportados. Foi utilizada a mesma ferramenta que o demandante (RoB 2), porém com avaliação de cada desfecho.

Em relação ao risco de viés de estudos observacionais, a avaliação foi realizada a partir da ferramenta recomendada pela *Cochrane*, a *Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions* (ROBINS-I), considerando os domínios de confundimento, seleção de participantes, classificação das intervenções, desvio das intervenções pretendidas, falta de dados, mensuração dos resultados e seleção dos resultados.

Farup *et al.* (23) e Yagisawa *et al.* (24) apresentaram um risco de viés avaliado como alto para todos os desfechos, tanto de forma global como também de forma predominante para todos os domínios da RoB 2.0 (Figura 1). Robinson *et al.* (25) e Nakagawa *et al.* (26) foram avaliados como risco de viés grave, possuindo preocupações importantes devido a fatores de confusão, desvio das intervenções planejadas e na seleção dos resultados reportados (Quadro 9). As justificativas para avaliação do risco de viés desses estudos são apresentadas nos Apêndices 3 e 4.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global
Farup et al. (2001)	Atividade da doença	●	●	●	●	●	●
	Resposta ao tratamento	●	●	●	●	●	●
	Avaliação da frequência de doses pelo paciente	●	●	●	●	●	●
	Inconvenientes na ingestão do medicamento	●	●	●	●	●	●
	Adesão ao tratamento	●	●	●	●	●	●
	Eventos adversos	●	●	●	●	●	●
Yagisawa et al. (2019)	Atividade da doença	●	●	●	●	●	●
	Avaliação do efeito do tratamento pelo paciente	●	●	●	●	●	●
	Dificuldade de ingestão do medicamento	●	●	●	●	●	●
	Adesão ao tratamento	●	●	●	●	●	●
	Esquecimento em tomar o medicamento	●	●	●	●	●	●
	Medicamento considerado mais fácil de extraviar	●	●	●	●	●	●

● Algumas preocupações ● Alto risco

D1: Risco de viés decorrente do processo de randomização; D2: Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas; D3: Risco de viés devido à falta de dados de resultados; D4: Risco de viés na medição do resultado; D5: Risco de viés na seleção do resultado relatado

Figura 1. Sumário da avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos pelos pareceristas, a partir da ferramenta RoB 2.

Quadro 9. Sumário da avaliação do risco de viés dos estudos observacionais de coorte pelos pareceristas, a partir da ferramenta ROBINS-I.

Estudo	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Global
Robinson et al. (2013)	Crítico	Baixo	Baixo	Grave	Baixo	Baixo	Grave	Grave
Nakagawa et al. (2019)	Crítico	Sem informações	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave	Grave

D1: Viés por confundimento; D2: Viés na seleção dos participantes; D3: Viés na classificação das intervenções; D4: Viés por desvio das intervenções pretendidas; D5: Viés por dados faltantes; D6: Viés na medida dos desfechos; D7: Viés na seleção dos resultados reportados

6.3.4 Certeza geral das evidências (GRADE)

A qualidade das evidências por desfecho foi avaliada a partir da ferramenta GRADE (28), utilizando como referência o ECR de Farup *et al.* (23) – por se tratar da melhor evidência disponível no que tange ao desenho, ao tamanho amostral e à abrangência dos desfechos avaliados. Tendo em vista as preocupações relacionadas ao risco de viés e imprecisão, a qualidade da evidência foi avaliada como muito baixa para todos os desfechos considerados de relevância para o processo de decisão (Tabela 5).

Tabela 5. Avaliação da qualidade das evidências pelos pareceristas, a partir da ferramenta GRADE.

Nº de estudos	Delineamento	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Nº de participantes	Efeito			Qualidade (GRADE)
								Grupos de comparação	Relativo (IC 95%)	Absoluto (IC 95%)	
Resposta ao tratamento¹											
1	ECR	Muito grave	Não grave	Não grave	Muito grave	Nenhuma	227	GI-1 vs GC	0,67 (0,39 a 1,14)	108 a menos por 1.000 (249 a menos a 32 a mais)	Muito baixa
								GI-2 vs GC	0,73 (0,44 a 1,22)	87 a menos por 1.000 (230 a menos a 54 a mais)	
Adesão ao tratamento											
1	ECR	Muito grave	Não grave	Não grave	Muito grave	Nenhuma	228	GI-1 vs GC	1,04 (0,15 a 7,20)	1 a mais por 1.000 (50 a menos a 52 a mais)	Muito baixa
								GI-2 vs GC	1,01 (0,15 a 7,01)	3 a mais por 10.000 (50 a menos a 51 a mais)	
Eventos adversos											
1	ECR	Muito grave	Não grave	Não grave	Muito grave	Nenhuma	229	GI-1 vs GC	NA ²	NA ²	Muito baixa
								GI-2 vs GC	NA ²	NA ²	

GI-1 (Grupo de Intervenção 1): Pentasa® 1 g, 2 sachês 2x/dia; GI-2 (Grupo de Intervenção 2): Pentasa® 1 g, 1 sachê 4x/dia; GC (Grupo comparador): Pentasa® 500 mg, 2 COM 4x/dia; NA: Não se aplica

¹ As respostas foram dicotomizadas em: remissão/melhora e sem alterações/piora.

² Não foi possível calcular as medidas de efeito, uma vez que os autores não relataram os resultados encontrados para cada grupo.

6.3.5 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

De forma geral, não houve diferenças significativas entre a eficácia, segurança e desfechos relatados por pacientes no tratamento da RCU leve a moderada com mesalazina em comprimidos e na forma de apresentação em sachê.

Em todos os desfechos avaliados quanto à eficácia do tratamento de RCU com mesalazina sachês e comprimidos, como a resposta ao tratamento e a atividade da doença, não houve diferenças significativas entre as apresentações orais avaliadas, sendo indiferente se sachê ou comprimidos.

No que se refere à aceitação do tratamento pelo paciente, a frequência de doses considerada como ótima foi maior entre os participantes com uso de sachê duas vezes ao dia, quando comparada a sachês e comprimidos ingeridos em quatro vezes ao dia. Também houve diferenças quanto à dificuldade no uso diário de medicamento, dificuldade de ingestão devido ao tamanho dos comprimidos e percepção do paciente de que são muitos os comprimidos a ingerir, com melhores resultados para o tratamento com mesalazina em sachê do que para comprimidos.

Por outro lado, isto não se refletiu nos desfechos de percepção do paciente em relação ao efeito do tratamento e na adesão ao tratamento, ambos sem diferenças significativas entre sachês e comprimidos. Ademais, destaca-se o alto relato de inconvenientes na ingestão do medicamento para essas duas formas de apresentação de mesalazina.

Em relação a segurança do medicamento, o tratamento da RCU com mesalazina oral foi bem tolerado. Não foram reportadas diferenças clínicas ou estatisticamente significativas entre as apresentações orais sachês e comprimidos quanto aos eventos adversos identificados. Em muitos dos casos, esses incidentes foram associados ao próprio quadro clínico da doença.

7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1 Avaliação econômica

O Quadro 10 apresenta as principais características da avaliação econômica conduzida pelo demandante e a avaliação da Secretaria-Executiva da Conitec, com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica, do Ministério da Saúde (32).

Quadro 10. Características do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetro	Especificação	Comentários
Tipo de estudo	Custo-minimização.	Adequado às diretrizes metodológicas, conforme pressuposto de equivalência em eficácia e segurança.
Alternativas comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	Intervenção: <ul style="list-style-type: none"> Mesalazina sachê 2 g (grânulos de liberação prolongada). Comparadores: <ul style="list-style-type: none"> Mesalazina 400 mg (comprimido), Mesalazina 500 mg (comprimido de liberação prolongada), e Mesalazina 800 mg (comprimido). 	Adequado às opções disponíveis no SUS, conforme PCDT de RCU.
População em estudo e Subgrupos	Pacientes adultos (≥ 18 anos) com RCU idiopática (leve a moderada) em todas as extensões em terapia de manutenção da remissão.	Adequado. Critérios consistentes com o PCDT de RCU.
Desfecho(s) de saúde utilizados	Assume-se equivalência de desfechos para as intervenções comparadas.	Adequado às diretrizes metodológicas, conforme pressuposto de equivalência em eficácia e segurança, com base nas evidências clínicas apresentadas.
Horizonte temporal	O modelo considera o horizonte de um ano.	Adequado às diretrizes metodológicas, no contexto da análise de custo-minimização.
Taxa de desconto	Não foi aplicada uma taxa de desconto.	Adequado às diretrizes metodológicas, considerando o horizonte temporal adotado.
Perspectiva da análise	Foi adotada a perspectiva do SUS.	Adequado às diretrizes metodológicas.
Medidas da efetividade	Não considerado.	Adequado às diretrizes metodológicas, conforme pressuposto de equivalência em eficácia e segurança, com base nas evidências clínicas apresentadas.
Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não considerado.	Adequado às diretrizes metodológicas, conforme pressuposto de equivalência em eficácia e segurança, com base nas evidências clínicas apresentadas.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Apesar de incluídos outros componentes de custos no modelo encaminhado, foram relatadas apenas a fonte e os valores dos custos relacionados à aquisição de medicamentos (intervenção e comparadores), custo anual: Intervenção: <ul style="list-style-type: none"> Mesalazina sachê 2 g (grânulos de liberação prolongada): R\$ 2.695,03. Comparadores: <ul style="list-style-type: none"> Mesalazina 400 mg (comprimido): R\$ 1.011,56. Mesalazina 500 mg (comprimido de liberação prolongada): R\$ 5.345,21. Mesalazina 800 mg (comprimido): R\$ 662,75. 	Inadequado. O relato do modelo precisa explicitar suas fontes e métodos de obtenção de dados de custos. A ausência dessas informações diverge das diretrizes metodológicas e de relato de estudos de avaliação econômica (CHEERS) (33). Adicionalmente, foi considerado um ajuste de 10,89% em todos os valores unitários. Tal prática é pouco plausível ao caso base, sendo mais adequada em uma análise de cenário apenas.
Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real (R\$).	Adequado às diretrizes metodológicas.
Método de modelagem	Diferença bruta de custos.	Adequado ao modelo de custo-minimização.

Pressupostos do modelo	Não incluído.	Inadequado. É sempre importante esclarecer os pressupostos adotados nos modelos econômicos.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística (DSA). Todos os parâmetros do modelo foram variados dentro de um intervalo cujo valor máximo e mínimo correspondem a 10% respectivamente a mais e a menos do valor base.	Inadequado. A variação dos parâmetros em um intervalo arbitrário (10%) apenas avalia a robustez e validade interna do modelo, sem considerar o impacto real da incerteza paramétrica em suas estimativas. As diretrizes metodológicas recomendam que a incerteza paramétrica seja avaliada dentro de intervalos plausíveis, pautados pelas melhores informações e evidências disponíveis (ex: limites dos intervalos de confiança). Adicionalmente, apesar de informada a adoção de uma análise de sensibilidade probabilística (PSA), esta não foi identificada nos resultados do dossiê apresentado.

PCDT: Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas; RCU: Retocolite ulcerativa; SUS: Sistema Único de Saúde.

7.1.1 O modelo

Em síntese, o demandante apresentou uma planilha do Microsoft Excel® adotando o cálculo da diferença bruta nos custos anuais de aquisição de cada tratamento, sem adoção de uma abordagem de análise de decisão. Idealmente, seria importante considerar a dinâmica da doença com seus possíveis estados e eventos associados ao tratamento e, assim, estimar toda a carga econômica da doença e seus componentes de custos. Dado o pressuposto da ausência de impacto sobre outros parâmetros além do custo de aquisição, o benefício monetário líquido, entretanto, na comparação entre cada uma das apresentações não seria afetado por essa decisão metodológica. Tal simplificação é comum na proposta do modelo de custo-minimização.

Contudo, a ausência de uma abordagem de análise de decisão possui limitações. Sem a definição de uma probabilidade de escolha de cada uma das apresentações disponíveis, não é possível estimar o Valor Esperado de cada cenário de comparação (com ou sem a incorporação da nova intervenção). Sem o valor esperado de cada curso de ação, não é possível maximizar o benefício líquido. Tal ausência no modelo de custo-minimização pode, entretanto, ser suprida pela estimativa da população em cada tratamento no modelo de análise de impacto orçamentário, como será discutido em seu tópico específico.

7.1.2 Parâmetros de custo

Os custos diretos do modelo apresentados pelo demandante foram norteados essencialmente pelo preço de aquisição dos tratamentos com os medicamentos recomendado no PCDT de RCU (Tabela 6).

Tabela 6. Estimativas de doses e custos de aquisição adotados pelo demandante no modelo.

Medicamento	Concentração (mg)	Dose	Unidades diárias	Custo unitário	Custo diário	Custo mensal	Custo anual	Fonte
Mesalazina	400	2000 mg/dia	5	R\$ 0,55	R\$ 2,77	R\$ 84,30	R\$ 1.011,56	BPS ²
Mesalazina	500 ¹	2000 mg/dia	4	R\$ 3,66	R\$ 14,63	R\$ 445,43	R\$ 5.345,21	BPS ²
Mesalazina	800	2000 mg/dia	2,5	R\$ 0,73	R\$ 1,81	R\$ 55,23	R\$ 662,75	BPS ²
Mesalazina	2000 ¹	2000 mg/dia	1	R\$ 7,38	R\$ 7,38	R\$ 224,59	R\$ 2.695,03	Preço proposto ³

¹ Apresentação de liberação prolongada.

² Valor obtido em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) com o ajuste de 10,89.

³ Apesar do preço proposto ser de R\$ 7,38, o valor exato adotado nos cálculos do demandante foi de R\$ 7,3786, o que pode gerar pequena divergência na soma do custo anual.

Fonte: Dossiê do demandante (UCB, 2021)

Em sua submissão, não foram propostos preços para a apresentação de 1 g, também disponível no Brasil. Assim, suas análises consideram apenas a apresentação de 2 g e, na eventual incorporação de ambas as apresentações, seria necessário garantir um preço proposto equivalente em concentração (no máximo a metade do preço da apresentação de 2 g). Em relação aos valores unitários, é relatada a busca dos preços médios praticados no Banco de Preços em Saúde (BPS). Contudo, aos preços unitários identificados, foram aplicados ajustes de 10,89%, de acordo com o “reajuste anual de preços dos medicamentos recente (abril/2022) de 10,89%”. Apesar de fundamentada, observa-se que este ajuste seria mais apropriado em uma análise de cenário, não no caso base. Outro aspecto importante é o fato de que os dados da consulta ao BPS apresentados sugerem que tenham sido considerados os preços registrados no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG, responsável pela gestão de compras federais (comprasnet). Contudo, dentro da política pública do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, a mesalazina está alocada na responsabilidade de compra pelas Secretarias Estaduais de Saúde (SES). Portanto, a fonte do SIASG não seria a mais adequada para refletir os preços praticados no SUS para o atendimento das linhas de cuidado do PCDT de RCU. Assim, a tabela de custos apresentada foi revisada com a atualização de preços e desconsideração do ajuste de 10,89% (Tabela 7). O impacto destas incertezas sobre os resultados da avaliação econômica foi considerado na presente revisão crítica.

Tabela 7. Estimativas de doses e custos de aquisição revisados pelos pareceristas.

Medicamento	Concentração (mg)	Dose	Unidades diárias	Custo unitário	Custo diário	Custo mensal	Custo anual	Fonte
Mesalazina (Comprimidos)	400	2000 mg/dia	5	R\$ 0,60	R\$ 3,00	R\$ 91,31	R\$ 1.095,75	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos) ¹	500	2000 mg/dia	4	R\$ 2,12	R\$ 8,48	R\$ 258,11	R\$ 3.097,32	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos)	800	2000 mg/dia	2,5	R\$ 0,65	R\$ 1,63	R\$ 49,46	R\$ 593,53	BPS ²
Mesalazina (Sachê) ¹	2000	2000 mg/dia	1	R\$ 7,38	R\$ 7,38	R\$ 224,63	R\$ 2.695,55	Preço proposto

¹ Apresentação de liberação prolongada.

² Valor obtido em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) na data de 22/07/2022.

Fonte: Elaboração própria

Observa-se que os custos foram calculados com a adoção de uma mesma dose de 2 g de mesalazina ao dia para todos os tratamentos. Um ponto de destaque seria a necessidade de uma dose maior durante os períodos de remissão,

onde as informações do PCDT e da bula do fabricante orientam o uso de uma dose de até 4 g diários durante esse período de remissão e sua posterior redução para a então dose recomendada de 2 g diários. Tal dose é também consistente com o que foi adotado nos ensaios clínicos. Assim, seria desejável a identificação de um parâmetro de dose média que incorpore os períodos de remissão, bem como uma análise de sensibilidade ou um cenário com doses maiores. Apesar de limitados os estudos de monitoramento na prática clínica no Brasil (34), bem como o monitoramento com a apresentação específica em grânulos em contextos de mundo real, no acompanhamento de 5.695 pacientes (4.155 pacientes em remissão e 1.540 pacientes em indução da remissão) ao longo de um ano, o estudo de Nagahori (35), identificou que a dose mais frequentemente usada dos comprimidos orais de Pentasa® foi maior que 2.250 mg/dia, tanto na fase de remissão quanto na fase ativa. Mais especificamente, a dose de 4.000 mg/dia foi o regime mais frequente de comprimidos de mesalazina (480 pacientes [21,0%] no estágio de remissão e 341 pacientes [46,6%] no estágio ativo), e a dose de comprimidos com 3.600 mg/dia de mesalazina em liberação prolongada (696 pacientes [46,4%] no estágio de remissão e 473 pacientes [67,3%] no estágio ativo), apontando o uso comum de doses altas independentemente do estágio da doença. Da mesma forma, a dose não foi reduzida após a indução da remissão em 1.181 casos (86,0%), o que sugere ser uma prática comum não se reduzir a dose imediatamente após a indução da remissão.

Diante disso, observou-se a necessidade de construção de cenários alternativos que abordem tanto a adoção de doses maiores que as doses indicadas pelo demandante, em um total de 4 g diários, no período de indução da remissão, como a possibilidade de manutenção das mesmas doses nos períodos de indução e remissão por parte dos pacientes. Para tanto, seguindo a estratégia adotada em modelos publicados previamente (36,37), considerou-se a fase de indução em período médio de oito semanas. Como proporção de indivíduos em fase de indução, considerou-se os dados de acompanhamento de Nagahori (35), onde 27% (1.540/5.695) dos indivíduos estavam com a doença em fase ativa. Consistente com as recomendações vigentes no PCDT de RCU e com o intuito de permitir a comparação com as outras apresentações de mesalazina, quando adotada a redução de dose no período de remissão, considerou-se a dose média de 2,4 g diários. A Tabela 8 apresenta as estimativas de custos de tratamentos nestes cenários alternativos.

Tabela 8. Estimativas de doses e custos de aquisição em cenários alternativos propostos pelos pareceristas.

Medicamento	Concentração (mg)	Dose	Unidades ao ano	Custo unitário	Custo anual	Fonte
Mesalazina (Comprimidos)	400	Indução: 4000 mg/dia Remissão: 2.400 mg/dia	2251,58	R\$ 0,60	R\$ 1.350,95	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos)	400	Indução e remissão: 4000 mg/dia	3652,50	R\$ 0,60	R\$ 2.191,50	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos) ¹	500	Indução: 4000 mg/dia Remissão: 2.400 mg/dia	1801,26	R\$ 2,12	R\$ 3.818,67	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos) ¹	500	Indução e remissão: 4000 mg/dia	2922,00	R\$ 2,12	R\$ 6.194,64	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos)	800	Indução: 4000 mg/dia Remissão: 2.400 mg/dia	1125,79	R\$ 0,65	R\$ 731,76	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos)	800	Indução e remissão: 4000 mg/dia	1826,25	R\$ 0,65	R\$ 1.187,06	BPS ²
Mesalazina (Sachê) ¹	2000	Indução: 4000 mg/dia Remissão: 2.400 mg/dia	450,32	R\$ 7,38	R\$ 3.323,32	Preço proposto
Mesalazina (Sachê) ¹	2000	Indução e remissão: 4000 mg/dia	730,50	R\$ 7,38	R\$ 5.391,09	Preço proposto

¹ Apresentação de liberação prolongada.

² Valor obtido em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) na data de 22/07/2022.

Fonte: Elaboração própria

Por fim, apesar de constar no relato apenas a consideração dos custos de aquisição de medicamentos, o modelo encaminhado, por meio de uma planilha eletrônica no processo de submissão, inclui em seu conjunto de parâmetros os componentes de custos com eventos adversos (hospitalização e outros eventos) e monitoramento (exames laboratoriais e outros). Tais componentes foram incluídos nas fórmulas de cálculo da planilha apresentada e podem explicar as diferenças de valores de custos apresentadas nas tabelas de custo e de resultados do dossiê e aqueles da planilha eletrônica. Assim, o modelo encaminhado falha no quesito transparência e não corresponde ao que é apresentado no dossiê, trazendo incerteza de quais parâmetros foram de fato considerados em sua análise. Igualmente, todos os cálculos apresentados foram revisados e o impacto destas incertezas sobre os resultados da avaliação econômica foi considerado na presente revisão crítica.

7.1.3 Resultados

No caso base apresentado pelo demandante, a mesalazina sachê oral de 2 g – grânulos de liberação prolongada – proporcionou uma economia anual no tratamento de pacientes com RCU de -R\$ 2.650,18 quando comparada com a mesalazina em comprimido oral de liberação prolongada de 500 mg. Ao ser comparada às demais apresentações, há um custo incremental de R\$ 1.683,47 a R\$ 2.111,33 (Tabela 9).

Tabela 9. Resultado da análise de custo-minimização apresentada pelo demandante.

Medicamento	Apresentação	Custo	Custo incremental
Mesalazina	400 mg	R\$ 1.090,60	R\$ 1.683,47
Mesalazina	500 mg (liberação prolongada)	R\$ 5.424,26	-R\$ 2.650,18
Mesalazina	800 mg	R\$ 662,75	R\$ 2.111,33
Mesalazina	2 g (sachê liberação prolongada)	R\$ 2.774,08	referencial

Fonte: Dossiê do demandante.

Como discutido anteriormente, apesar de não relatado em seu dossiê de submissão, o custo final incluído nos resultados da análise incremental diverge dos custos apresentados na Tabela 9 por terem considerado custos de eventos adversos e monitoramento clínico. Ao desconsiderar tais custos e a revisão de preços apresentada anteriormente, houve uma mudança importante na principal comparação, reduzindo a economia de -R\$ 2.650,18 para -R\$ 401,78. Em relação às demais opções, houve um incremento de R\$ 1.599,80 a R\$ 2.102,01 no caso base apresentado (Tabela 10).

Tabela 10. Resultado da análise de custo-minimização e cenários revisados pelos pareceristas.

Medicamento	Apresentação	Custo incremental (Cenário base: dose de 2 g diárias)	Custo incremental (Cenário alternativo: indução de 4 g e manutenção de 2,4 g diários)	Custo incremental (Cenário alternativo: indução e manutenção de 4 g diários)
Mesalazina	2 g (sachê de liberação prolongada)	referencial	referencial	referencial
Mesalazina	400 mg (comprimidos)	R\$ 1.599,80	R\$ 1.972,38	R\$ 3.199,59
Mesalazina	500 mg (comprimidos de liberação prolongada)	-R\$ 401,78	-R\$ 495,35	-R\$ 803,55
Mesalazina	800 mg (comprimidos)	R\$ 2.102,01	R\$ 2.591,56	R\$ 2.067,77

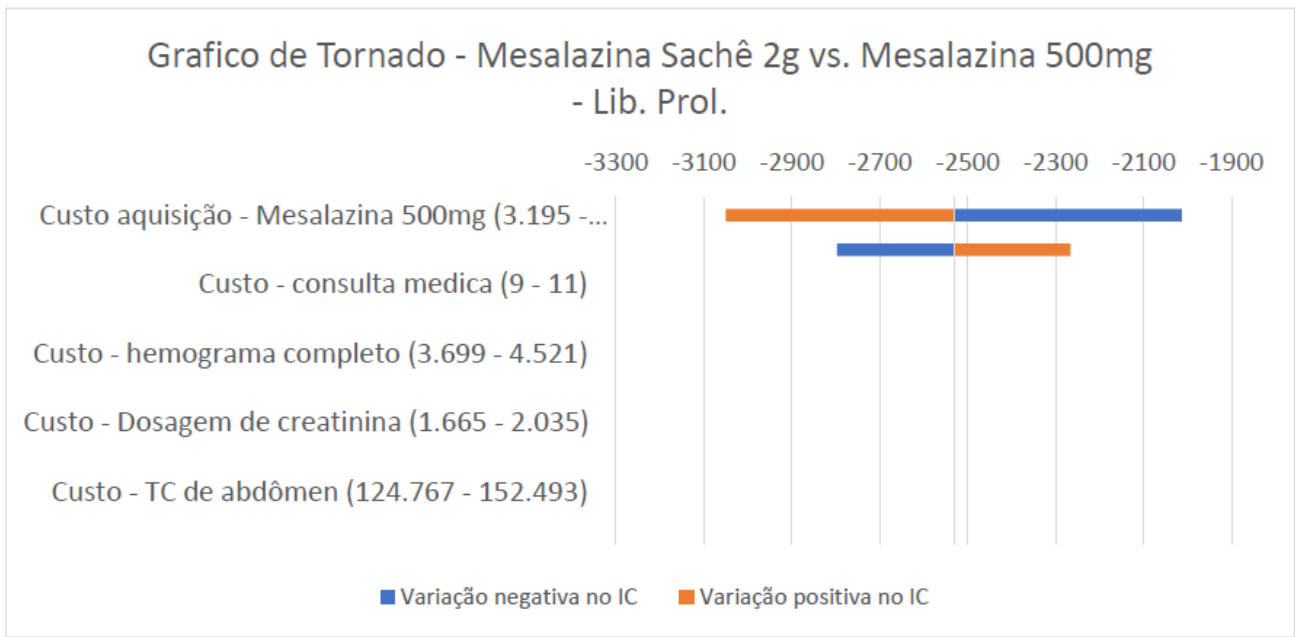
Fonte: Elaboração própria.

Considerando os cenários alternativos construídos com o uso de doses maiores, é possível observar uma economia de até -R\$ 803,55 em comparação com a mesalazina de 500 mg, porém, acompanhada de um incremento de até R\$ 3.199,59 frente às demais apresentações em comprimido (Tabela 10).

Caso fosse de interesse ao SUS a incorporação da nova opção sem a possibilidade de custos incrementais na comparação com qualquer uma das apresentações propostas no caso base, seria necessária uma redução do preço proposto de cada sachê de 2 g de R\$ 7,38 para R\$ 1,63, ou seja, uma redução de preço de 77,9%. Caso fosse de interesse ao SUS manter a economia de -R\$ 2.650,18 proposta pelo demandante na comparação entre as apresentações de liberação prolongada, seria necessária uma redução do preço proposto de cada sachê de 2 g de R\$ 7,38 para R\$ 1,22, ou seja, uma redução de preço de 83,5%. Apesar de ser uma margem significativa de redução de preço, tal redução seria plausível com o cenário de equivalência terapêutica adotado na análise de custo-minimização.

7.1.4 Análise de sensibilidade

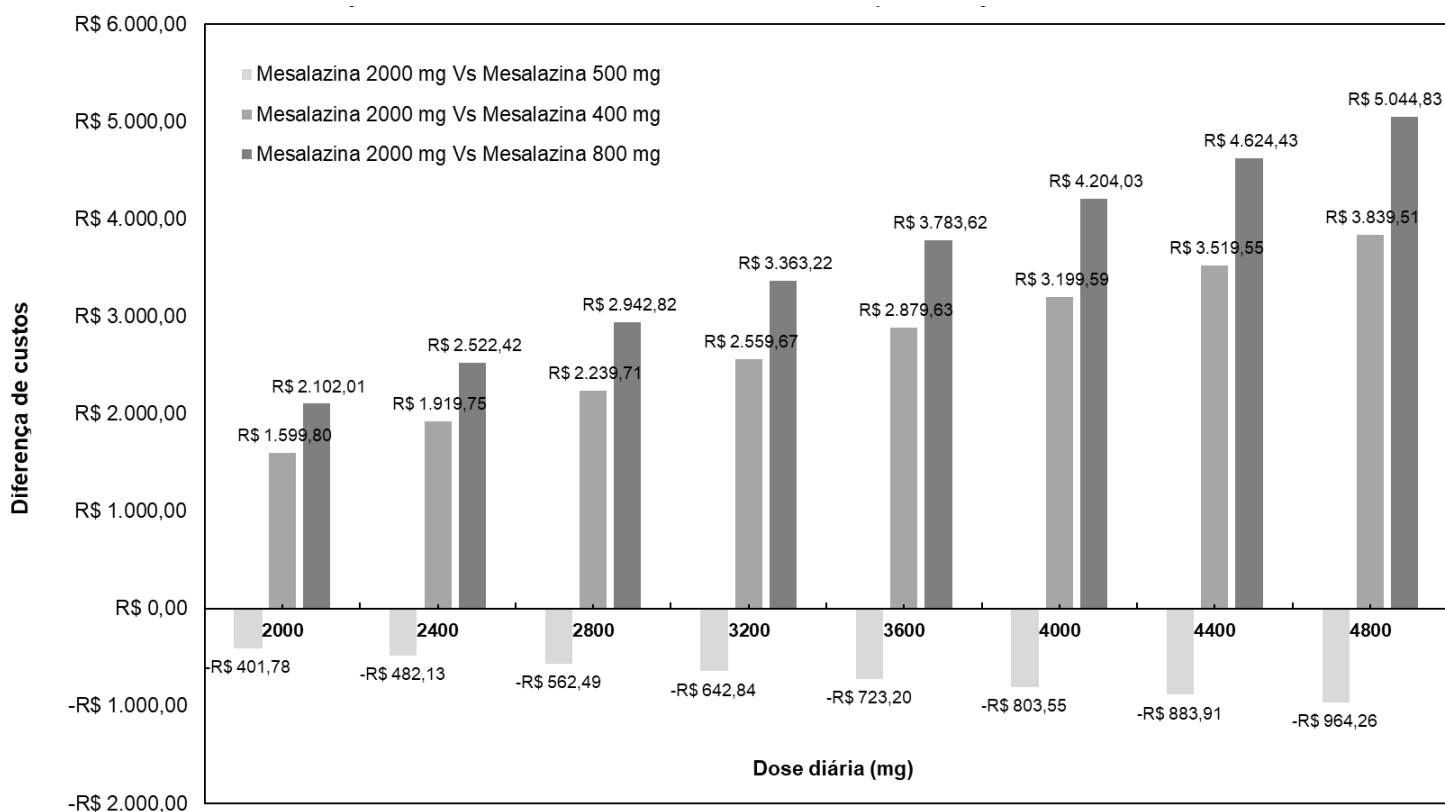
Dado que não houve uma abordagem analítica de decisão e variação das doses, a análise de sensibilidade determinística foi limitada ao custo de aquisição das opções de liberação prolongada. As incertezas em relação a dose média diária e a probabilidade de escolha de cada uma das apresentações não foram consideradas no modelo. Adicionalmente, a faixa de variação foi arbitrariamente adotada em um intervalo de 10% dos valores obtidos. Como esperado, o custo da mesalazina foi a variável de maior impacto nos cálculos (Figura 2).



Fonte: Dossiê do demandante.

Figura 2. Análise de sensibilidade em diagrama de Tornado.

Adicionalmente, o demandante relata ter conduzido uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) com simulações de Monte Carlo. Contudo, não há menção dos resultados desta análise no dossiê e o modelo encaminhado não permite reproduzir ou interpretar tal análise. Destaca-se que a variação dos parâmetros em um intervalo arbitrário (10%) apenas avalia a robustez e a validade interna das fórmulas adotadas no modelo, sem considerar o impacto real da incerteza paramétrica em suas estimativas. As diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde (32) recomendam que a incerteza paramétrica seja avaliada dentro de intervalos plausíveis, pautados pelas melhores informações e evidências disponíveis (exemplo: limites dos intervalos de confiança). Assim, a partir dos valores de custo atualizados, uma análise de sensibilidade univariada considerando um intervalo de 2 g a 4,8 g da dose diária de mesalazina, faixa coerente com o esquema terapêutico recomendado no PCDT de RCU, foi conduzida pelos pareceristas. Observa-se que, dependendo da dose considerada, a economia com o uso da mesalazina 2000 mg (sachê) pode variar de -R\$ 401,78 a -R\$ 964,26, quando comparada ao comprimido de 500 mg, assim como o custo incremental pode variar de R\$ 2.102,01 a R\$ 5.044,83, quando comparada ao comprimido de 800 mg (Figura 3).



Mesalazina 2000 mg: mesalazina 2 g em sachê de liberação prolongada. Mesalazina 500 mg: mesalazina 500 mg em comprimidos de liberação prolongada. Mesalazina 400 mg e 800 mg: mesalazina em comprimidos de 400 e 800 mg, respectivamente.
 Fonte: Elaboração própria.

Figura 3. Análise de sensibilidade unidirecional considerando a diferença de custos de acordo com a dose diária e forma de apresentação de mesalazina.

A análise unidirecional conduzida mostra que a dose diária é um fator de grande impacto na comparação, assim como confirma que a adoção de uma variação arbitrária de 10% dos parâmetros não conseguiu incorporar a real incerteza do modelo.

7.2 Impacto orçamentário

Descreve-se neste tópico o resumo e os pontos críticos do modelo de AIO disponibilizado pelo demandante em seu Dossiê.

7.2.1 Perspectiva da análise

Na AIO, foi igualmente adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora dos serviços em saúde. Todavia, na AIO, o escopo de custos foi ampliado. Além dos custos de aquisição de medicamentos, relata-se que foram considerados todos os custos diretos médicos passíveis de reembolso pela tabela do SIGTAP (exames, consultas e intervenções hospitalares).

7.2.2 Horizonte temporal

A análise assumiu um horizonte temporal de cinco anos, sem adotar taxa de desconto, coerente com as Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (38).

7.2.3 População elegível

A população elegível apresentada pelo demandante foi estimada pela abordagem epidemiológica. Para tanto, aos dados de estimativas populacionais do IBGE, foram aplicados coeficientes de prevalência e incidência recuperados do estudo de Quaresma *et al.* (9). Para a proporção de pacientes com RCU leve a moderada, utilizou-se os dados obtidos do estudo Martins *et al.* (39). A esta população com a doença, foi ainda aplicado um filtro relacionado à população exclusiva do SUS (de acordo com dados da saúde suplementar). O documento principal do demandante ainda cita a adoção de um filtro relacionado ao percentual de falha terapêutica da terapia sistêmica em doenças inflamatórias intestinais (40). Entretanto, tal filtro não seria coerente com a população aqui proposta e de fato não foi utilizado na planilha eletrônica encaminhada. Os dados utilizados para estimativa do demandante estão dispostos no Anexo 3. A partir da abordagem epidemiológica adotada, estimou-se uma população anual de aproximadamente 64 mil a 85 mil pessoas entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, respectivamente (Anexo 4).

Alguns pontos críticos precisam ser destacados em relação à estimativa da população elegível. Primeiramente, ao observar o relato do estudo original utilizado como fonte de dados de incidência e prevalência, observa-se que suas estimativas já são provenientes de indivíduos que foram tratados exclusivamente com os serviços públicos do SUS. Assim, ao adotar tais estimativas, não seria coerente a adoção do filtro de população dependente exclusivamente do SUS, o que pode ter subestimado sua estimativa. Da mesma forma, o próprio uso do filtro de uma população exclusivamente dependente do SUS deveria ser considerado em uma análise de sensibilidade, dado que pode subestimar a população total que procurará solicitar o medicamento no SUS. Outra questão importante é que o uso de mesalazina para o tratamento de RCU é fornecido no SUS mediante o registro da autorização de procedimentos ambulatoriais (APAC) e, assim, poderia ter sido estimada com mais confiança pelo método da demanda aferida.

Buscando validar a comparação e reduzir as incertezas quanto ao tamanho da população e das estimativas da divisão de mercado, foram então estimados pelos pareceristas os dados dos pacientes por meio da demanda aferida. Para tanto, foram consultados os dados de APAC disponíveis publicamente na plataforma de disseminação do Datasus (disponível em: <ftp://ftp.datasus.gov.br/dissemin/publicos/SIASUS/200801_/Dados/>). A partir da extração e da transformação dos dados de APAC dos anos de 2019 e 2021, com auxílio da linguagem R (41) e do pacote *read.dbc* (42) (Apêndice 5), foi identificado um total de 39.951 e 46.203 pacientes em uso de mesalazina para o tratamento de RCU (conforme categoria K51 da CID-10) no SUS em 2019 e 2021, respectivamente (Tabela 11).

Tabela 11. População elegível ao tratamento com mesalazina identificada por meio da demanda aferida.

Estado	2019	2021
Acre	42	46
Alagoas	281	307
Amapá	8	8
Amazonas	216	188
Bahia	1.317	1756
Ceará	895	960
Distrito Federal	844	918
Espírito Santo	668	765
Goiás	1.463	1369
Maranhão	763	815
Mato Grosso	347	370
Mato Grosso do Sul	483	534
Minas Gerais	4.467	5078
Pará	176	208
Paraíba	498	526
Paraná	5.106	7281
Pernambuco	806	911
Piauí	471	478
Rio de Janeiro	920	1297
Rio Grande do Norte	382	372
Rio Grande do Sul	2.796	3239
Rondônia	227	158
Roraima	5	8
Santa Catarina	2.830	3359
São Paulo	13.712	14958
Sergipe	174	226
Tocantins	54	68
Total	39.951	46.203

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do Datasus.

Assumindo que a população evoluiu de 2019 a 2021 a uma taxa constante ajustada aos dados observados (para tanto, equivalendo-se ao valor de aproximadamente 7,5% ao ano), foi possível estimar a projeção de pacientes em 2022

e nos próximos cinco anos por meio da demanda aferida (Tabela 12). Tal população foi adotada em cálculo alternativo do impacto orçamentário pelos pareceristas.

Tabela 12. População elegível estimada por demanda aferida pelos pareceristas.

Ano	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Pacientes com retocolite ulcerativa em uso de mesalazina no SUS	49.687	53.433	57.462	61.795	66.455	71.466

Fonte: Elaboração própria.

7.2.4 Custos

Os custos dos medicamentos foram os mesmos adotados na análise de custo-minimização. Entretanto, apesar de incluídos em seus cálculos, não há menção no dossiê encaminhado sobre o racional de escolha e quantificação dos procedimentos e os custos complementares considerados. Assim, a recondução do modelo de impacto orçamentário pelos pareceristas se limitou aos custos revisados e atualizados de aquisição de medicamentos, dado que a alteração em relação ao consumo de outros recursos não teria impacto no benefício líquido. Considerou-se apropriada tal limitação.

7.2.5 Cenários avaliados

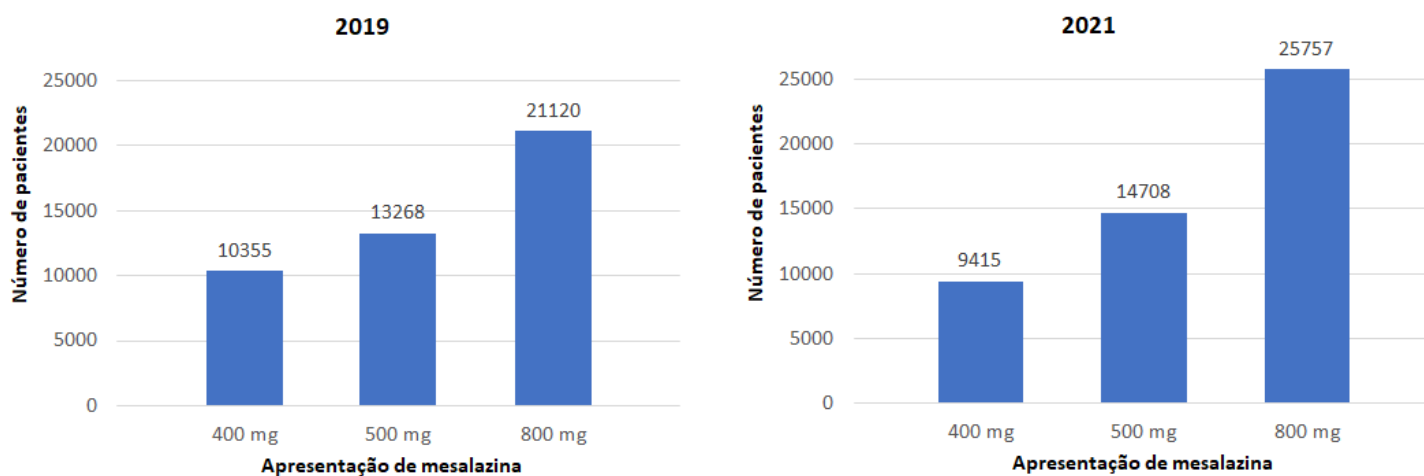
O modelo proposto pelo demandante estima o impacto orçamentário a partir da comparação dos custos envolvidos em um cenário de referência (sem o novo tratamento incorporado) e um cenário alternativo (com o novo tratamento incorporado). Não foram conduzidas análises de cenários adicionais.

Contudo, assim como discutido no tópico de avaliação econômica, foram construídos pelos pareceristas cenários alternativos considerando a variação dos regimes de doses nos períodos de indução e remissão. Um último cenário construído pelos pareceristas analisou o impacto das estimativas de divisão de mercado.

7.2.6 Divisão de mercado (*market-share*)

O demandante apresentou as estimativas das divisões de mercado no cenário de referência (Anexo 5) e alternativo (Anexo 6). Como pontos críticos, relata-se que, para a distribuição dos pacientes em cada braço de tratamento, o demandante relata ter adotado a taxa da base de dados “IQVIA- NRC mesalazina oral MAT 03/2022”. Infelizmente, não há qualquer referência ou indicação no dossiê do que se trata essa base para que se possa avaliar a sua reprodutibilidade. Além disso, não há menção do racional lógico para as estimativas da taxa de difusão da nova tecnologia, observando-se apenas que são mantidos os percentuais de uso das outras apresentações e um incremento do novo tratamento próximo de 5% ao ano.

Ao confrontarmos as estimativas apresentadas com aquelas obtidas pela demanda aferida, observa-se que a apresentação de mesalazina de 800 mg foi a opção mais utilizada (52%), seguida da apresentação de 500 mg (29%) e 400 mg (19%).



Diferente do observado na estimativa do tamanho da população, onde houve divergência importante nas estimativas, é possível observar valores muito próximos aos adotados pelo demandante em relação à divisão de mercado (Anexo 5 e Figura 4).

Fonte: Elaboração própria a partir dos dados do Datasus.

Figura 4. Número de pacientes com retocolite ulcerativa em uso de mesalazina no SUS durante os anos de 2019 e 2021.

Desta forma, o cálculo do impacto foi feito a partir dos dados atualizados de custos, da população e da divisão de mercado obtidas pela demanda aferida. Consistente com a proposta do demandante, assumiu-se uma taxa incremental de difusão de 5% ao ano do novo medicamento em detrimento da apresentação de 500 mg de liberação prolongada (Tabela 13).

Tabela 13. Novas estimativas de divisão de mercado para o cenário alternativo.

Apresentação	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Mesalazina 400 mg (comprimidos)	18,9%	18,9%	18,9%	18,9%	18,9%	18,9%
Mesalazina 500 mg (comprimidos de liberação prolongada)	29,5%	24,5%	19,5%	14,5%	9,5%	4,5%
Mesalazina 800 mg (comprimidos)	51,6%	51,6%	51,6%	51,6%	51,6%	51,6%
Mesalazina 2 g (sachê de liberação prolongada)	0,0%	5,0%	10,0%	15,0%	20,0%	25,0%

Fonte: Elaboração própria.

Observa-se que o cenário proposto para as estimativas de divisão de mercado está fortemente pautado na manutenção do número relativo de pacientes nas outras apresentações orais. Dado que este seria um ponto sensível para o tamanho da economia observada, foi também construído um cenário alternativo pelos pareceristas considerando a possibilidade da metade dos pacientes deixarem as outras apresentações e migrarem para a nova apresentação,

alcançando aproximadamente 60% em uso de grânulos de liberação prolongada ao final de cinco anos (Tabela 14), valor consistente com o número de pacientes em uso das apresentações de Pentasa® (54,1%, n = 2.528) no estudo de mundo real de Nagahori (35).

Tabela 14. Estimativas de divisão de mercado considerando a migração de outras apresentações orais.

Apresentação	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Mesalazina 400 mg (comprimidos)	18,9%	17,0%	15,1%	13,2%	11,3%	9,4%
Mesalazina 500 mg (comprimidos de liberação prolongada)	29,5%	24,5%	19,5%	14,5%	9,5%	4,5%
Mesalazina 800 mg (comprimidos)	51,6%	46,5%	41,3%	36,2%	31,0%	25,8%
Mesalazina 2 g (sachê de liberação prolongada)	0,0%	12,0%	24,1%	36,1%	48,2%	60,2%

Fonte: Elaboração própria.

7.2.7 Resultados

Considerando a estimativa epidemiológica do demandante, a análise de impacto orçamentário apresentou uma economia com a incorporação da mesalazina sachê de 2 g no SUS de -R\$ 53.548.153,02 em cinco anos (Anexo 7). Todavia, após a recondução do impacto com as atualizações de custos, tamanho da população e *market share*, obteve-se uma estimativa de economia menor, no total de -R\$ 19.624.539,16 ao final de cinco anos (Tabela 15).

Tabela 15. Estimativa de impacto orçamentário calculada pelos pareceristas.

Ano	Cenário de referência	Impacto Orçamentário (Cenário base: dose diária de 2 g)	Impacto Orçamentário (Cenário alternativo: indução de 4 g e manutenção de 2,4 g diários) ¹	Impacto Orçamentário (Cenário alternativo: indução e manutenção de 4 g diários)
2023	R\$ 76.228.208,98	-R\$ 1.073.402,18	-R\$ 1.323.392,48	-R\$ 2.146.804,36
2024	R\$ 81.976.032,49	-R\$ 2.308.679,50	-R\$ 2.846.360,06	-R\$ 4.617.359,01
2025	R\$ 88.157.546,34	-R\$ 3.724.152,92	-R\$ 4.591.490,55	-R\$ 7.448.305,84
2026	R\$ 94.805.562,62	-R\$ 5.339.991,52	-R\$ 6.583.650,33	-R\$ 10.679.983,05
2027	R\$ 101.954.320,04	-R\$ 7.178.313,04	-R\$ 8.850.108,24	-R\$ 14.356.626,07
Total	R\$ 443.121.670,47	-R\$ 19.624.539,16	-R\$ 24.195.001,65	-R\$ 39.249.078,33

¹ Considera que 27% dos pacientes estão no tratamento de indução por um período de 56 dias (8 semanas).

Fonte: Elaboração própria.

A consideração dos cenários alternativos manteve a projeção de economia de recursos ao longo dos anos, ampliando seus valores até a aproximadamente R\$ 39 milhões ao final de cinco anos. Contudo, destaca-se que estes cenários estão fortemente pautados no pressuposto de manutenção das divisões de mercado constantes nas demais apresentações orais. Na hipótese de uma migração de metade dos pacientes das demais apresentações para a apresentação em sachê, alcançando aproximadamente 60% dos pacientes ao final de cinco anos, seria possível observar a necessidade de um incremento de gastos da ordem de R\$ 115 milhões a R\$ 231 milhões ao final de cinco anos (Tabela 16).

Tabela 16. Estimativa de impacto orçamentário calculada pelos pareceristas considerando a migração de outras apresentações orais.

Ano	Cenário de referência	Impacto Orçamentário Incremental (Cenário base: dose diária de 2 g)	Impacto Orçamentário Incremental (Cenário alternativo: indução de 4 g e manutenção de 2,4 g diários) ¹	Impacto Orçamentário Incremental (Cenário alternativo: indução e manutenção de 4 g diários)
2023	R\$ 76.228.208,98	R\$ 6.337.756,79	R\$ 7.813.790,42	R\$ 12.675.513,58
2024	R\$ 81.976.032,49	R\$ 13.631.283,32	R\$ 16.805.944,82	R\$ 27.262.566,63
2025	R\$ 88.157.546,34	R\$ 21.988.753,07	R\$ 27.109.829,81	R\$ 43.977.506,14
2026	R\$ 94.805.562,62	R\$ 31.529.251,78	R\$ 38.872.265,61	R\$ 63.058.503,56
2027	R\$ 101.954.320,04	R\$ 42.383.370,47	R\$ 52.254.257,28	R\$ 84.766.740,94
Total	R\$ 443.121.670,47	R\$ 115.870.415,43	R\$ 142.856.087,95	R\$ 231.740.830,85

¹ Considera que 27% dos pacientes estão no tratamento de indução por um período de 56 dias (8 semanas).

Fonte: Elaboração própria.

8. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O demandante não apresentou no dossiê quaisquer informações acerca de recomendações de outras agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) sobre o uso de mesalazina em sachê no tratamento da RCU (20).

A equipe de pareceristas realizou buscas por avaliações desse medicamento por agências internacionais de ATS, encontrando recomendações relacionadas à mesalazina pela *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália (43,44), pelo *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido (45,46), pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá (47-50), e pela *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia (51-54). Devido à escassez de publicações voltadas especificamente à mesalazina em sachê, essa seção também

aborda suas demais formas de apresentação, para fins de contextualização geral de sua incorporação para o tratamento da RCU.

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Austrália

O PBAC avaliou a recomendação da mesalazina para tratamento de RCU em diferentes momentos (43,44), conforme linha do tempo apresentada a seguir:

- Em dezembro/1989, a mesalazina comprimido 250 mg foi recomendada para tratamento da RCU ativa leve a moderada e para manutenção da remissão.
- Em março/2002, a mesalazina sachê (500 mg e 1 g) também foi recomendada pelo PBAC, tendo em vista o preço aceitável por mg em relação à mesalazina em comprimidos de 250 mg.
- Em novembro/2006, a mesalazina sachê 1 g e 2 g (Pentasa®) obteve recomendação favorável do PBAC para os pacientes que apresentam hipersensibilidade a sulfonamidas ou que são intolerantes às sulfassalazinas disponíveis.
- Em julho/2008, o PBAC recomendou a inserção de uma nova dosagem de mesalazina (sachês de 1,5 g) para o tratamento de RCU em pacientes que atendessem a determinados critérios, considerando que essa dosagem poderia oferecer aos pacientes uma opção posológica única por dia.
- A mesalazina foi aprovada em julho/2014 para o tratamento de RCU aguda de leve a moderada e para a manutenção da remissão e/ou o tratamento de colite ulcerativa a longo prazo.
- Em novembro/2014, o PBAC considerou os benefícios da mesalazina sachê 3 g e 4 g para o tratamento da RCU nos pacientes que apresentam hipersensibilidade a sulfonamidas ou que são intolerantes às sulfassalazinas. Considerou-se que os pacientes que usariam a mesalazina sachê 3 g uma vez ao dia seriam os mesmos que já estão em uso de mesalazina sachê 1,5 g duas vezes ao dia e que os pacientes em uso de mesalazina 2 g provavelmente migrariam para mesalazina 4 g, por um valor semelhante e custo adicional mínimo. Essas formulações então seriam opções alternativas de tratamento com custos e financiamento equivalentes.

Para o tratamento da RCU, são recomendadas diferentes concentrações e formas farmacêuticas da mesalazina pelo PBAC, sendo listados os sachês de 500 mg, 1 g, 1,5 g, 2 g, 3 g e 4 g, todos de liberação controlada, além dos comprimidos, supositórios e enemas (43,44).

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido

O tratamento da RCU leve a moderada contempla o uso de aminossalicilatos, corticoides e imunossupressores, com o objetivo de aliviar os sintomas e induzir a remissão, bem como a manutenção da remissão. De acordo com o NICE, a indução da remissão da RCU leve a moderada traz como primeira linha de tratamento o uso de aminossalicilatos tópicos e/ou orais, seguido pelo uso de corticoides tópicos e/ou orais, por tempo limitado. A mesalazina – por exemplo, Asacol® (comprimidos), Pentasa® (comprimidos e sachês) e Salofalk® (comprimidos e sachês) – foi destacada como o aminossalicilato de uso mais frequente (45, 46), porém não há o detalhamento das evidências clínicas e econômicas para suas diferentes formas de apresentação oral.

No protocolo revisado e publicado pelo NICE em 2019 (46), evidencia-se a importância da estratificação das evidências e recomendações conforme a fase (indução ou manutenção da remissão) e a extensão da doença (ex: proctite, proctosigmoidite, colite esquerda e colite extensa).

De forma geral, na proctite, proctosigmoidite e colite esquerda, a sequência de tratamento iniciando com aminossalicilato tópico, seguido pela adição de dose padrão de um aminossalicilato oral (por exemplo: Asacol® de 2,4 g a < 4,8 g/dia, Pentasa® até 2 g/dia e Salofalk® até 1,5 g/dia) e depois por um corticoide tópico ou oral, foi considerada custo-efetiva por resultar em maior proporção de pacientes com remissão da doença mais precocemente e menor proporção de pacientes necessitando de hospitalização e terapia de resgate (45, 46).

Já na colite extensa há incertezas quanto à melhor sequência de tratamento. Sugere-se que o uso de alta dose de aminossalicilato oral (por exemplo: Asacol® 4,8 g/dia, Pentasa® 4 g/dia e Salofalk® 3 g/dia ou mais) em combinação com um aminossalicilato tópico, como primeira linha, seguido por um corticoide oral combinado com aminossalicilato oral, como segunda linha de tratamento, provavelmente seja custo-efetivo (45, 46).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Canadá

O tratamento farmacológico recomendado para indução e manutenção da remissão da RCU leve a moderada usualmente inclui aminossalicilato (mesalazina), corticoides ou imunomoduladores como tiopurinas (azatioprina, 6-mercaptopurina), metotrexato, ciclosporina com adição ou alteração, como segunda ou terceira escolha, de biológicos em casos refratários (47,48).

Não foram encontrados registros de avaliação da mesalazina sachê pelo CADTH. Em relação a avaliação de outras apresentações orais de mesalazina para tratamento de RCU leve a moderada (49,50), destaca-se:

- Em junho/2010, o CADTH avaliou a mesalazina em comprimidos de liberação prolongada de 1,2 g (Mezavant®), como alternativa para redução da quantidade diária de comprimidos ingeridos pelo paciente. Inicialmente, optou-se por sua não recomendação, diante da ausência de evidências que sustentassem uma maior eficácia e segurança desta forma

de apresentação em relação às outras já financiadas, de modo a justificar o seu maior preço. Após ajustes dos valores pelo fabricante, o Diretor Executivo decidiu incluir essa formulação na lista de medicamentos recomendados.

- Em maio/2015, foi avaliada a mesalazina em comprimido de liberação prolongada 1 g (Pentasa®) para o tratamento de RCU ativa leve a moderada e para manutenção de remissão, a qual foi recomendada por ser equivalente e ter valor semelhante a formulação 5-ASA já financiada (dois comprimidos de liberação prolongada de 500 mg por dia).

Scottish Medicines Consortium (SMC), Escócia

O tratamento com uso da mesalazina sachê para RCU de leve a moderada não foi avaliado pelo SMC. Contudo, o SMC recomenda o uso de mesalazina comprimido de liberação controlada 800 mg para tratamento de RCU leve aguda e manutenção da remissão (na dose de até 2,4 g/dia), além do tratamento da doença moderada aguda (na dose máxima de até 4,8 g/dia), considerando que a dosagem de 800 mg permite reduzir pela metade a quantidade de comprimidos em comparação com a formulação de 400 mg, sem custo extra ou com custo proporcional no caso de dosagem máxima (51-53).

Recomenda-se também o uso restrito de mesalazina comprimido de liberação prolongada gastro resistente 1,2 g para indução de remissão clínica e endoscópica em pacientes com RCU aguda leve a moderada e para a manutenção da remissão, nos casos em que a escolha da mesalazina for apropriada para o tratamento medicamentoso e oferecer a vantagem de administração uma vez ao dia (54).

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov (55) e Cortellis™ (56), a fim de se localizar medicamentos potenciais para RCU idiopática leve a moderada em pacientes acima de 18 anos de idade em todas as extensões em terapia de indução e manutenção da remissão. A busca foi realizada em 09 de agosto de 2022, utilizando as seguintes estratégias:

- I. CliniCalTrials: Recruiting, Not yet recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation Studies | Interventional Studies | Ulcerative Colitis | Adult, Older Adult | Phase 3, 4
- II. Cortellis: Current Development Status (Indication (Ulcerative colitis) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical))

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Os medicamentos com registro para a indicação clínica há mais de dois anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (57), ou há mais de cinco anos na *European Medicines Agency*

(EMA) (58) ou na *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (59) não foram considerados. Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Assim, detectaram-se duas tecnologias para o tratamento da RCU leve a moderada em pacientes acima de 18 anos de idade em todas as extensões em terapia de indução e manutenção da remissão (Quadro 11).

Quadro 11. Medicamentos potenciais para o tratamento da retocolite ulcerativa leve a moderada.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para RCU leve a moderada
Budesonida	Agonista de corticosteroide	Oral	Fase 2/3 ¹ e Fase 3 ²	EMA/FDA/ ANVISA: registrada
Carotegrast metil	Antagonista da integrina alfa-4	Oral	Fase 3 ³	ANVISA/EMA/FDA: sem registro

Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *U.S. Food and Drug Administration*; RCU: retocolite ulcerativa.

¹ Ainda não recrutando

² Completo

³ Ativo, não recrutando

Fontes: Cortellis™ da *Clarivate Analytics*; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em agosto de 2022.

A budesonida é um anti-inflamatório corticosteroide com uma formulação oral de comprimidos de liberação controlada específica gastrointestinal, desenvolvida com a tecnologia multimatrix (MMX). O medicamento é indicado nos Estados Unidos (EUA) e na União Europeia (EU) para a indução da remissão em pacientes com colite ulcerativa ativa leve a moderada. O medicamento foi lançado para esta indicação em janeiro de 2013 no EUA e em fevereiro de 2015 na Europa (56,58,59). Entretanto, no Brasil foi registrado mais recentemente (21/12/2020) (57).

Em 2017, o NICE revisou evidências sobre a indução de remissão em pessoas com colite ulcerativa leve a moderada e novas evidências foram encontradas para as opções de tratamento incluídas na revisão, incluindo a budesonida multimatrix (MMX). Na diretriz sobre colite ulcerativa publicada em 03 de maio de 2019 foi realizada uma revisão (clínica e custo-efetividade) sobre os aminosalicilatos, corticosteroides (incluindo a budesonida) e imunomoduladores para a indução da remissão na colite ulcerativa leve a moderada, considerando as preparações orais, tópicas e subcutâneas (apenas para o metotrexato). Apontaram que as evidências foram limitadas sobre corticosteroides orais e houve uma recomendação que maiores pesquisas fossem desenvolvidas. Além disso, concluíram que o uso de corticosteroides orais é geralmente reservado para linhas posteriores de tratamento devido a preocupações com os efeitos adversos. Ainda concluíram que não estava claro qual corticosteroide é mais eficaz para cada extensão da doença (60).

O carotegrast metil é um antagonista da integrina alfa-4 (alfa-4/beta-1 e alfa-4/beta-7) com formulação oral de comprimidos revestidos desenvolvido para o tratamento potencial de colite ulcerativa. Em março de 2022, a indústria produtora obteve a aprovação de fabricação e comercialização para tratamento de colite ulcerativa no Japão (56). Não possui registro no FDA, EMA e Anvisa (57-59).

O pedido de aprovação de comercialização no Japão para carotegrast metil para tratamento de colite ulcerativa teve como base principal os resultados do estudo de fase III AJM300/CT3 (NCT03531892), que começou em junho de 2018 com previsão de término para outubro de 2023. Trata-se de um estudo randomizado, de dois braços, duplo-cego, controlado por placebo com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do carotegrast metil em uma dose oral de 960 mg/dose administrada três vezes ao dia por 8 semanas em participantes com colite ulcerativa ativa, com desfecho primário a taxa de resposta clínica com base na pontuação de Mayo (composto por 4 subescalas: frequência de evacuações, sangramento retal, achados na endoscopia e avaliação global do médico) na semana 8 (56, 60).

Em janeiro, junho e setembro de 2021 e março de 2022 foram apresentados resultados. O estudo atingiu seu desfecho primário, com uma diferença estatisticamente significativa no grupo ativo quando comparado ao grupo placebo (45,1 *versus* 20,8%; OR = 3,30; p = 0,0003). Além disso, melhorias estatisticamente significativas foram relatadas nos desfechos secundários, incluindo taxa de remissão da mucosa e taxa de desaparecimento de sangramento retal. Nos grupos ativo e placebo, as incidências de eventos adversos (EAs) e EAs graves foram semelhantes, sem óbito ou casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva relatados. No grupo ativo, os principais eventos adversos relatados foram nasofaringite, dor de cabeça e náusea (56).

10. PERSPECTIVA DO PACIENTE

O tema contou com a chamada pública número 32 para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, que ficou aberta durante o período de 9 a 19 de agosto de 2022. Ao todo, 175 pessoas se inscreveram, sendo os representantes titular e suplente definidos por sorteio realizado em plataforma digital, com transmissão em tempo real e acessível a todos os inscritos.

A participante relatou possuir retocolite ulcerativa, colite distal, há 25 anos. O tratamento da doença começou com o uso do medicamento sulfassalazina. Alguns anos depois, a paciente precisou mudar o tratamento para a mesalazina 500 mg, que manteve a doença estável por um tempo considerável, conforme explicado pela participante.

A paciente, que morava no interior de Minas Gerais, mencionou que precisou se deslocar de cidade para ficar mais perto do município que distribuía o medicamento no estado. No entanto, em muitos momentos, ainda faltava o medicamento. Em alguns meses, quando não conseguia acessar o medicamento pela Secretaria Estadual, a paciente contava com doações de apresentações diferentes da mesalazina, especialmente de 400 mg e 800 mg, que eram mal digeridas e saíam inteiras pelas fezes.

Em 2013, a participante passou por uma crise da doença. O uso da mesalazina 500 mg só alcançava a parte mais alta da inflamação, não conseguia chegar até as outras partes inflamadas. O uso do supositório tratava as inflamações do reto, mas causava constipações e incômodos na paciente, o que impediu a sua adesão. Para controlar a crise, a paciente

obteve êxito ao recorrer ao corticoide e, posteriormente, utilizar mesalazina sachê por três ou quatro meses. A paciente mencionou que não conseguiu continuar utilizando esta apresentação do medicamento em decorrência da inviabilidade do preço praticado no mercado para pessoa física. Para manter a remissão, a médica responsável pelo tratamento da paciente prescreveu a mesalazina de ação prolongada 1200 mg, que conseguiu controlar as inflamações do segmento do intestino que não era alcançado. Desse modo, a paciente buscou o acesso por via judicial da mesalazina de ação prolongada 1200 mg, por ser mais barata que a sachê e por considerar mais fácil o processo judicial, tendo o seu pedido deferido. Ainda assim, a paciente demonstra preferência pela mesalazina sachê em razão do conforto da administração e da fácil digestão.

11. IMPLEMENTAÇÃO

Tendo em vista que a mesalazina oral já é ofertada no SUS para o tratamento da RCU, com PCDT atualizado em 2021, as questões de implementação já se encontram consolidadas. Contudo, caso a mesalazina sachê seja incorporada, o PCDT precisará ser atualizado.

A principal diferença entre a intervenção avaliada e a tecnologia já disponível é a sua forma de apresentação, considerando as outras apresentações orais disponíveis no SUS: comprimidos de 400 mg e 800 mg e comprimido de liberação prolongada de 500 mg. Diante disso, destaca-se a necessidade de uma conduta individualizada e discutida entre médicos e pacientes, de modo a considerar a preferência do paciente quanto à forma de apresentação e ao número de doses diárias, a fim de maximizar sua adesão ao tratamento.

Ademais, a produção da mesalazina em grânulos de liberação prolongada (sachês de 1 g e 2 g) se dá apenas por uma única empresa, resultando na impossibilidade de estabelecer concorrência.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A mesalazina oral já é ofertada no SUS para o tratamento da RCU, sendo sua forma de apresentação restrita a comprimidos a serem ingeridos em duas a três doses ao dia, conforme preconizado no PCDT dessa doença. Por outro lado, a tecnologia proposta para incorporação incluiu a apresentação em sachê de dose única diária, o que, segundo o demandante, proporcionaria uma maior adesão dos pacientes de modo resultar em maior efetividade do tratamento.

O pedido de incorporação da mesalazina em grânulos de liberação prolongada (2 g sachê) foi avaliado anteriormente pela Conitec, em 2013. Na ocasião, o Plenário deliberou pela sua não incorporação, tendo em vista os seguintes aspectos: a ausência de evidências científicas robustas; a magnitude limitada dos benefícios e a não inferioridade da mesalazina sachê em relação ao comprimido; a disponibilização no SUS de outra forma farmacêutica do mesmo medicamento para o tratamento da RCU; o alto impacto orçamentário com a possível incorporação e migração

dos pacientes que utilizam outras apresentações disponíveis no SUS; e, o fato de que poderia haver desperdício com o sachê e que esta apresentação (sachê 2 g) é produzida exclusivamente por uma única empresa, impossibilitando o estabelecimento de concorrência. Ademais, em 2015, a Conitec deliberou pela exclusão da mesalazina enema e supositório para o tratamento da doença de Crohn, mantendo-se apenas a indicação da mesalazina oral em comprimidos.

Em relação às evidências clínicas, permanece a escassez de estudos comparando o tratamento da RCU leve a moderada com mesalazina em sachês e em comprimidos. As evidências sobre eficácia e segurança foram provenientes de dois ECR com alto risco de viés. Adicionalmente, dois estudos de coorte com risco de viés grave analisaram a percepção, aceitação e adesão dos pacientes ao tratamento. Destaca-se que nenhum destes estudos comparou essas duas formas de apresentação da mesalazina utilizando o esquema terapêutico de sachês em dose única diária proposto pelo demandante na indução ou na manutenção da remissão clínica da RCU.

No que se refere à atividade da doença, os resultados mostraram ausência de inferioridade entre os grânulos e os comprimidos, com melhora no índice UC-DAI e no escore parcial de Mayo para todos os grupos avaliados. Também não houve diferenças significativas para a percepção do paciente em relação ao efeito do tratamento. As taxas de adesão foram altas e semelhantes para o tratamento com sachês e com comprimidos (acima de 90%), exceto em uma coorte de pacientes virgens ao tratamento nos seis meses anteriores à data-índice (30% a 46% de adesão). Por outro lado, foi encontrado um alto relato de inconvenientes na ingestão do medicamento para ambas as formas de apresentação de mesalazina, bem como evidências de maiores dificuldades na ingestão devido ao tamanho dos comprimidos e percepção de que são muitos os comprimidos a ingerir, mostrando que os critérios avaliativos para preferência de pacientes são diversificados e dependem de contextos individuais. Quanto aos eventos adversos, os tratamentos foram bem tolerados em todos os grupos avaliados.

Na avaliação econômica, o demandante adotou uma análise de custo-minimização, pautado no pressuposto de equivalência de eficácia e segurança entre as apresentações de mesalazina. Contudo, foram identificados pontos críticos no relato e modelo encaminhados, os quais foram considerados na recondução de suas estimativas. Observou-se que, após a revisão e a atualização dos dados, a economia anual estimada pelo demandante de -R\$ 2.650,18 por cada paciente seria provavelmente menor, no valor de -R\$ 401,78. Caso fosse de interesse ao SUS, a incorporação da nova opção sem a possibilidade de custos incrementais na comparação com qualquer uma das apresentações necessitaria de uma redução do preço proposto de cada sachê de 2 g de R\$ 7,38 para R\$ 1,63, ou seja, uma redução de preço de 77,9%. Caso fosse de interesse manter a economia de -R\$ 2.650,18 apresentada pelo demandante, seria necessária uma redução do preço proposto de cada sachê de 2 g de R\$ 7,38 para R\$ 1,22, ou seja, uma redução de 83,5%.

No que tange ao impacto orçamentário, a partir da abordagem epidemiológica, estimou-se uma população anual de aproximadamente 64 mil a 85 mil pessoas entre o primeiro e o quinto ano do horizonte temporal, respectivamente.

Com isso, foi estimada uma economia de -R\$53.548.153,02 ao final de cinco anos. Além de adotar uma abordagem epidemiológica em detrimento da demanda aferida, abordagem factível aos medicamentos em análise, o modelo possuía pontos críticos e incertezas que foram consideradas em sua recondução. Após a nova estimativa da população por demanda aferida, que variou de 49.687 a 71.466 ao longo de cinco anos, e a atualização dos dados de custos, obteve-se uma economia estimada em -R\$ 19.624.539,16 ao final de cinco anos. Ressalta-se que, com o preço proposto, os cenários de economia só são possíveis limitando a comparação à apresentação de 500 mg de liberação prolongada, dado que nas substituições das demais apresentações ocorre um aumento de custos em vez de redução. Outro ponto de destaque é o fato de que o impacto não considerou as doses maiores necessárias durante os períodos de indução da remissão, adotando a dose média de 2 g diários em todos os comparadores.

No âmbito das experiências internacionais, a mesalazina em sachês de liberação controlada 500 mg, 1 g, 1,5 g, 2 g, 3 g e 4 g é recomendada pelo PBAC para o tratamento da RCU, com avaliações da temática desde 2022. Embora não tenham publicado recomendações específicas quanto à incorporação da apresentação em sachê, o NICE e a CADTH indicam a mesalazina como parte da primeira linha do tratamento da RCU. Para as demais apresentações orais de mesalazina, foram encontradas recomendações quanto à aprovação de comprimidos de liberação prolongada pela CADTH (1 g e 1,2 g) e pela *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia (800 mg e 1,2 g).

Caso a mesalazina sachê seja incorporada no SUS para o tratamento da RCU, será necessária a revisão do PCDT atualizado em 2021. Tendo em vista que outras apresentações orais de mesalazina estão disponíveis, isso também demandará maiores cuidados para uma conduta individualizada e discutida entre médicos e pacientes, de modo a considerar a preferência do paciente quanto à forma de apresentação e ao número de doses diárias. Por outro lado, a produção da mesalazina em grânulos de liberação prolongada se dá apenas por uma única empresa, resultando na impossibilidade de estabelecer concorrência.

Por fim, destaca-se que permanecem preocupações quanto às evidências clínicas e econômicas, consonante com o Relatório de Recomendação referente ao pedido anterior de incorporação da mesalazina sachê de 2 g para o tratamento da RCU leve a moderada. Apesar de apresentar diferenças metodológicas, a análise crítica do dossiê elaborado para a solicitação atual também demonstrou a falta de estudos robustos e a presença de incertezas na avaliação econômica e na AIO.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O Plenário da Conitec, em sua 113ª Reunião Ordinária, realizada no dia 05 de outubro de 2022, deliberou, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS da mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos.

Considerou-se a ausência de superioridade da mesalazina sachê em eficácia, segurança e adesão comparada aos comprimidos; a diferença de preço entre a apresentação em sachê e as outras apresentações orais disponíveis no SUS e a impossibilidade de se garantir economia de recursos estimada no impacto orçamentário com a incorporação do sachê devido à provável migração dos usuários da mesalazina em comprimido ao longo do tempo.

14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 73/2022 foi realizada no período de 03/11/2022 a 22/11/2022. Foram recebidas 683 contribuições, sendo 172 técnico-científicas e 511 sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde, pessoas interessadas no tema ou empresas. Foram consideradas apenas as contribuições enviadas durante o período estipulado, por meio do formulário próprio disponível no sítio eletrônico da Conitec.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes. A primeira parte inclui as características dos participantes. Já a segunda parte, aborda as contribuições acerca do Relatório em consulta, sendo estruturada nos seguintes blocos de perguntas: (1) evidências clínicas, (2) avaliação econômica, (3) impacto orçamentário, (4) recomendação inicial da Conitec e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião também apresenta duas partes: a primeira abrange as características do participante, enquanto a segunda traz as contribuições quanto ao Relatório em si, compreendendo três blocos de perguntas relacionadas à opinião dos participantes sobre: (1) recomendação inicial da Conitec, (2) experiência prévia com o medicamento em análise e (3) experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível no sítio eletrônico da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

14.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 172 contribuições técnico-científicas, sendo todas discordantes da recomendação preliminar da Conitec, desfavorável à incorporação da mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos.

Perfil dos participantes

Em relação ao perfil dos participantes (Tabela 17), 170 das contribuições analisadas provém de pessoa física (das quais 122 se identificaram como profissional da saúde) e duas de pessoa jurídica (empresa fabricante da tecnologia avaliada – Laboratórios Ferring Ltda). A maioria dos participantes foi do sexo feminino (n = 95), de cor/etnia branca (n = 127), idade entre 25 a 39 anos (n = 76) ou entre 40 e 59 anos (n = 76) e residentes na Região Sul do Brasil (n = 75).

Tabela 17. Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 73/2022, por meio de formulário de contribuições técnico-científicas.

	n	%
Tipo de Contribuição		
Profissional de saúde	122	70,9
Paciente	24	14,0
Interessado no tema	13	7,6
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	11	6,4
Empresa fabricante da tecnologia	2	1,2
Sexo		
Feminino	95	55,2
Masculino	77	44,8
Faixa etária		
< 18 anos	1	0,6
18 a 24 anos	3	1,7
25 a 39 anos	76	44,2
40 a 59 anos	76	44,2
60 anos ou mais	16	9,3
Cor/etnia		
Branco	127	73,8
Pardo	34	19,8
Preto	6	3,5
Amarelo	5	2,9
Região		
Sul	75	43,6
Norte	55	32,0
Nordeste	40	23,3
Sudeste	1	0,6
Total	172	100

Contribuições quanto à recomendação preliminar da Conitec

Foram enviadas 153 contribuições referentes à recomendação preliminar da Conitec, sendo todas contrárias. Conforme demonstrado nos trechos a seguir, foram apontados possíveis benefícios ao paciente e ao SUS caso a mesalazina sachê seja incorporada, destacando-se melhorias na aceitabilidade e adesão ao tratamento, controle da doença e qualidade de vida do paciente, acesso ao medicamento pelos pacientes, além de possível economia para o SUS:

“A adesão ao tratamento é primordial para que a terapia de primeira linha tenha êxito e não haja necessidade de troca de terapia.” (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)

“Contribui fortemente em facilitar posologia, adesão e melhor absorção do fármaco, especialmente naqueles com má aderência e resistência a ingerir grande quantidade de comprimidos diariamente, como idosos em polifarmácia.” (Profissional de saúde)

“A apresentação da mesalazina sachê 1g e 2g reduz a quantidade de comprimidos a serem tomados ao dia, quando comparados a comprimidos de 400mg, 500 mg e 800 mg. Além disso, a apresentação em microgrânulos é de melhor aceitação para o paciente, além de ter uma melhor absorção da medicação.” (Profissional de saúde)

“A formulação em sachê (Pentasa) pode ser de especial interesse porque reduz a carga de pílulas que os pacientes necessitam ingerir de forma a estimular a adesão e, potencialmente, aumentar a tolerabilidade e aceitabilidade do tratamento, pois pode ser tomada 1 vez ao dia.” (Profissional de saúde)

“A taxa de adesão aos aminossalicilatos é baixa na prática clínica, diferentemente do cenário de ensaios clínicos randomizados, que chegam a mostrar resultados maiores que 90%, que não se comprovam no mundo real. Aproximadamente 50% dos pacientes têm baixa adesão devido ao uso de múltiplas doses diária.” (Profissional de saúde)

“A otimização permite a individualização da dose o que favorece uma maior adesão ao tratamento por parte do paciente, controle da doença, maior qualidade de vida e possível economia para o SUS.” (Profissional de saúde)

“Fiz o uso pagando o medicamento (extremamente caro por sinal) e foi excelente, o organismo respondeu rapidamente, melhor do que outros remédios. Por ter uma dosagem alta, evita ficar tomando diversos comprimidos ao dia, facilitando a gestão do tratamento e o bem-estar por parte do paciente.” (Paciente)

“Deve ser incorporado devido à falta de medicamento nas farmácias e custo alto dos remédios.”
(Paciente)

“Iniciei meu tratamento de RCU com o Chron-Asa porém não melhorava. Com isso, o médico trocou pelo medicamento Pentasa 2g sachê, onde melhorei muito. No entanto, pelo alto custo, não consegui dar continuidade e voltei a pegar o Chron-Asa no posto. Piorei novamente. Tive que iniciar terapia biológica.” (Paciente)

“Eu acredito que é muito importante ser incorporado no SUS essa medicação. Irá com certeza auxiliar muito as pessoas que tenham dificuldade em tomar o comprimido.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)

“Acho importante a incorporação da Mesalazina Sachê pois o paciente com Retocolite Ulcerativa sofre muito por conta da doença e tem posologia bem complicada das apresentações disponíveis hoje no SUS. Com o sachê, o paciente tem uma melhor qualidade de vida e se mantém em tratamento por mais tempo.” (Interessado no tema)

“Trata-se de uma tecnologia única, que irá favorecer os pacientes com RCU visto a comodidade posológica do sachê, evitando dos pacientes esquecerem a tomada e adesão ao tratamento, evitando assim que venha a fazer uso de terapia biológica onde o custo é 10 x maior.”
(Interessado no tema)

Contribuições quanto às evidências clínicas

Dentre as 87 contribuições recebidas em relação às evidências clínicas, em 13 os respondentes declararam que não possuíam contribuição em relação a este aspecto ou não enviaram seus comentários.

Após análise das contribuições enviadas, não foram observadas evidências clínicas adicionais às já apresentadas no Relatório de Recomendação. Em geral, os respondentes defendem a incorporação da mesalazina sachê por esta apresentar eficácia e segurança similares à apresentação em comprimidos e por sua facilidade posológica, colaborando na maior adesão ao tratamento, como evidenciado a seguir:

“Na doença ativa a facilidade de utilizar apenas 2 sachês ao dia é um benefício frente a necessidade de tomar 8 comprimidos ao dia, promovendo adesão ao tratamento e evitando o esquecimento.” (Empresa fabricante da tecnologia avaliada)

“As evidências científicas demonstraram que a mesalazina sachê 2 g é tão eficaz quanto a mesalazina de liberação prolongada em forma de comprimidos, podendo-se concluir que ambas as apresentações têm a mesma eficácia e são seguras.” (Profissional de saúde)

“Fácil de tomar, garante o tratamento, praticidade, conveniência, eficácia, segurança, facilita cumprimento da prescrição médica, melhor controle da doença, tomada única diária, melhor para engolir, ajuda na adesão ao tratamento.” (Profissional de saúde)

Entre as respostas que citaram estudos para fundamentação dos benefícios clínicos, foram mencionadas referências já reportadas no presente Relatório de Recomendação, as quais não foram incluídas entre os estudos avaliados na seção de evidências clínicas por não contemplarem a PICOT em questão. Contudo, foram utilizadas pelos pareceristas para a fundamentação teórica da introdução (6) e como fonte para buscas manuais na lista de referências das revisões sistemáticas (31). Ademais, foram reportadas evidências provenientes de opinião de especialista, diretrizes médicas e outras publicações que não atendem a PICOT. Assim, não foram disponibilizadas evidências clínicas adicionais às já identificadas pelos autores do Relatório de Recomendação.

Contribuições quanto às evidências econômicas

Avaliação econômica

No formulário de contribuições técnico-científicas, identificou-se um total de 82 registros que indicaram contribuições em relação à avaliação econômica. Após a avaliação do conteúdo destas contribuições, foram desconsideradas 15 contribuições duplicadas e 11 contribuições não especificadas (temas não relacionados à avaliação econômica). Em resumo, as contribuições ressaltaram que a tecnologia poderia trazer benefícios econômicos por seu custo menor em relação aos comprimidos e sua melhor aderência ao tratamento, o que poderia evitar mais custos com a doença e a necessidade de migração para terapias ainda mais caras, como os tratamentos biológicos. Algumas contribuições destacaram ainda o alto custo deste tratamento para os pacientes e os custos sociais da doença relacionados à sua incapacidade. Tais pontos podem ser identificados nos seguintes exemplos de contribuições:

“Considerando que a comodidade posológica melhora a adesão ao tratamento, potencialmente haverá menos gastos com complicações e internamentos decorrentes de atividade da doença.”

“A utilização de mesalazina de qualidade é uma forma de reduzir as chances do paciente evoluir para terapia biológica.”

“O custo do medicamento para os pacientes é alto, por isso a necessidade de incorporação no SUS.”

“Os altos custos inviabiliza o tratamento adequado de alguns pacientes que abandonam o tratamento por não conseguir custear”

“Paciente saudável deixa de gerar custos desnecessários além de voltar ao mercado de trabalho”

Exceto pela contribuição do demandante, nenhuma outra contribuição apontou elementos críticos ou sugestões do modelo econômico apresentado. As afirmações de custos menores em relação aos comprimidos são consistentes com as comparações em relação aos comprimidos de liberação prolongada incluída no Relatório de Recomendação preliminar e foram consideradas no modelo de custo-minimização. O modelo adotado, entretanto, coerente com a proposta de custo-minimização, não considera possíveis impactos de melhora na adesão e progressão da doença, assim como a redução de custos sociais. Em tais contribuições, não foram identificadas referências ou evidências diferentes daquelas já consideradas no Relatório de Recomendação preliminar que pudessem modificar a análise.

Análise de impacto orçamentário

No formulário de contribuições técnico-científicas, identificou-se um total de 60 registros que indicaram contribuições em relação à análise de impacto orçamentário. Após a avaliação do conteúdo destas contribuições, foram desconsideradas 19 contribuições duplicadas e duas contribuições não especificadas (temas não relacionados à análise de impacto orçamentário). Em resumo, as contribuições ressaltaram que o modelo de impacto orçamentário apresentado estima uma economia ao longo de cinco anos e que, semelhante às contribuições sobre a avaliação econômica, a tecnologia poderia trazer benefícios econômicos por seu custo menor em relação aos comprimidos e sua melhor aderência ao tratamento, o que poderia evitar mais custos com a doença e a necessidade de migração para terapias ainda mais caras, como os tratamentos biológicos. Algumas contribuições também destacaram ainda o alto custo deste tratamento para os pacientes, os custos sociais da doença relacionados à sua incapacidade e os custos administrativos de demandas judiciais em saúde. Tais pontos podem ser identificados nos seguintes exemplos:

“Considerando a estimativa epidemiológica, a análise de impacto orçamentário apresentou uma economia com a incorporação da mesalazina sachê 2 g no SUS de R\$ 53,4 milhões em cinco anos”

“Sem oneração do sistema de saúde, para outros medicamentos como os biológicos por exemplo, paciente conseguiu se manter muito mais tempo com a doença em remissão”

“Custo primário da apresentação sachê é menor que a apresentação comprimidos.”

“Melhor controle ambulatorial com redução de internação além de que pode resultar em menor absenteísmo na atividade laboral.”

“Hoje a SES/SP possui 17 demandas judiciais para mesalazina sachê para pacientes com retocolite ulcerativa. Sendo assim, o Estado é onerado, em aprox. R\$ 165 mil/ano”

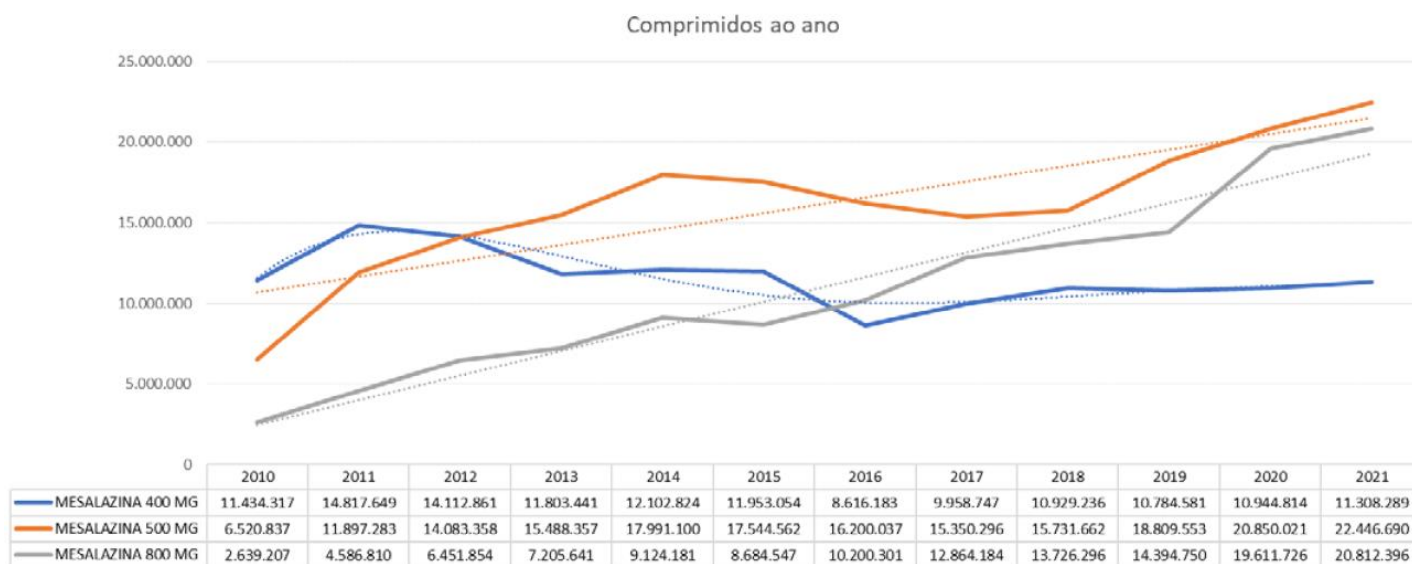
Exceto pela contribuição do fabricante, nenhuma contribuição apontou elementos críticos ou sugestões do modelo econômico apresentado, assim como não foram identificadas referências ou evidências diferentes daquelas já consideradas no Relatório de Recomendação preliminar. A seguir, serão detalhadas as contribuições específicas do demandante.

Contribuição do fabricante

Em sua contribuição, o fabricante encaminhou um documento onde destaca os pontos de incertezas levantados no Relatório preliminar da Conitec. Tais pontos serão aqui discutidos.

Migração de pacientes posologia de 400 mg e 800 mg para a formulação sachê

Ao consultar os dados de produção ambulatorial do SUS, o fabricante destaca que apesar de uma queda na dispensação da apresentação de 400 mg entre 2011 e 2016, os últimos anos mostram uma tendência de aumento nas dispensações de ambas as apresentações de 400 mg e 800 mg, tendo esta última um padrão semelhante à atual apresentação de liberação prolongada de 500 mg disponível no SUS (Figura 5).



Fonte: Contribuição do fabricante.

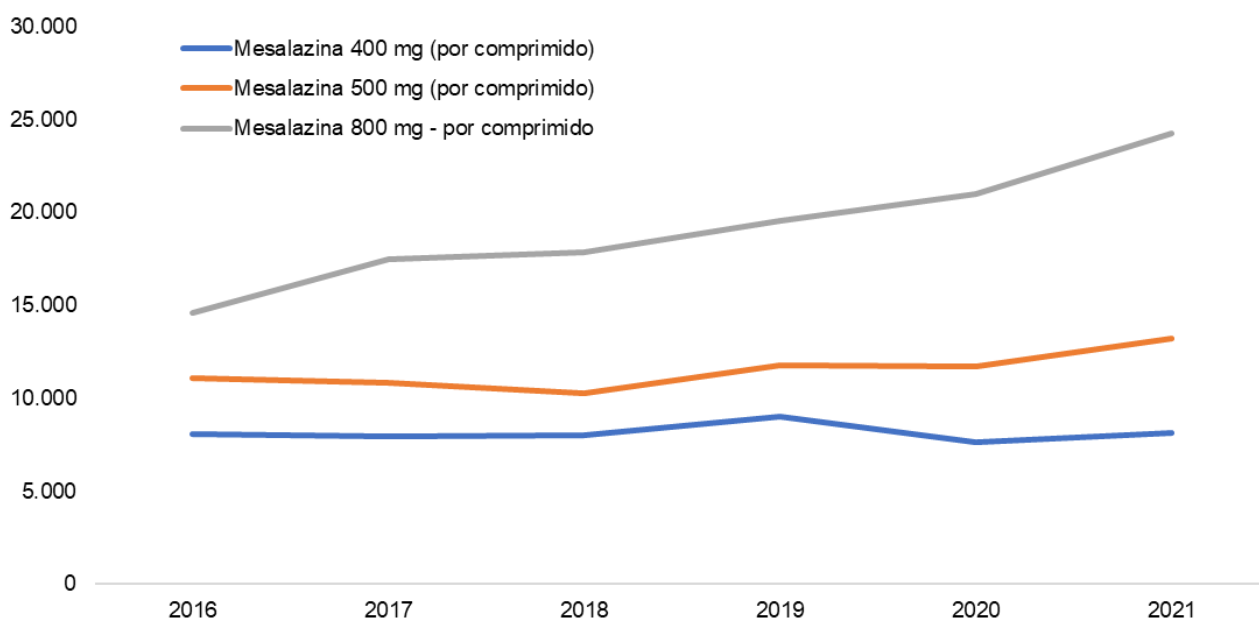
Figura 5. Quantidade de procedimentos aprovados relacionados a mesalazina.

O fabricante argumenta que tal comportamento sugere não haver migração de pacientes entre as apresentações de 400 mg e 800 mg para a apresentação de liberação controlada de 500 mg. Apesar da análise ser coerente, destaca-se sua limitação de ser pautada em procedimentos e não pacientes e de não estar restrita à dispensação na retocolite.

Destaca-se que a queda observada nas apresentações de 400 mg poderia ter sido atribuída a uma migração para as novas apresentações de liberação prolongada. Contudo, observa-se, de fato, um comportamento semelhante de dispensação das apresentações de 800 mg e 500 mg.

Paralelamente, a Secretaria-Executiva da Conitec conduziu uma consulta em busca de dados que refletissem o padrão de fornecimento da mesalazina para retocolite nos últimos anos. Foram utilizados os dados extraídos da Sala Aberta de Inteligência em Saúde (SABEIS), desenvolvida no âmbito do DGITS para atender as necessidades de informação direcionadas a avaliação de tecnologias em saúde (Apêndice 6). Essa plataforma une as informações de bancos abertos do SUS, o que possibilita monitorar a utilização dos medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) por condições clínicas específicas. Para essa análise foi utilizado o dado atualizado até o dia 07 de agosto de 2022. Ao filtrar os dados do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Retocolite Ulcerativa, foi possível selecionar os registros de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10): K51.0 Enterocolite ulcerativa; K51.2 Proctite ulcerativa; K51.3 Retossigmoidite ulcerativa; K51.5 Colite esquerda; K51.8 Outras colites ulcerativas. Os procedimentos de mesalazina seguiram o disposto no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP): 06.04.01.003-6; 06.04.01.004-4; 06.04.01.005-2; 06.04.01.006-0; 06.04.01.007-9; 06.04.01.008-7; 06.04.01.001-0; 06.04.01.002-8. O período de análise foi entre 2016 e 2021. Para avaliar a frequência de usuários, foram reunidos todos os dados referentes aos procedimentos de um mesmo indivíduo, por meio do Cartão Nacional de SUS (CNS), mantendo o anonimato dos usuários. Foram excluídos da análise os procedimentos que não apresentaram o cadastro do CNS ou os procedimentos em que o medicamento não foi aprovado.

Número de pacientes de acordo com a apresentação de mesalazina



Fonte: Elaborado a partir dos dados da SABEIS

Figura 6. Evolução temporal do número de pacientes entre as apresentações de mesalazina disponíveis no SUS.

Como destacado na Figura 6, ao considerar o número de pacientes, observa-se uma tendência de crescimento da apresentação de 800 mg em relação às demais apresentações entre os anos de 2016 e 2021 (Figura 6). Já entre 2019 e 2021, houve uma leve queda no número de pacientes em uso da apresentação de 400 mg. Nesse último período, os dados sugerem que, na hipótese de ter havido migração entre as apresentações, ela foi de baixa magnitude entre as apresentações de 400 mg e 500 mg. Os dados completos se encontram no Apêndice 6 deste Relatório. Com base na análise do demandante e da Secretaria-Executiva da Conitec, além da necessidade de atualização de preços, foram considerados os cenários com ausência de migração no caso base e as possibilidades de migração entre apresentações em cenários alternativos. Tais análises serão apresentadas a seguir.

Comparação de preços para apresentações com sistema de liberação prolongada

O fabricante destaca a inviabilidade de sugerir o custo de tratamento de uma tecnologia de ação prolongada semelhante às formas convencionais contendo o mesmo fármaco devido ao tipo de matéria-prima utilizada para o seu desenvolvimento. Assim, destaca que em vez da mesalazina de 400 mg e 800 mg, o medicamento com a mesma tecnologia do Pentasa® sachê seria a mesalazina de 500 mg de liberação controlada e, por isso, foi adotada como referência na comparação de custos. Tal racional fez parte do embasamento para o novo preço proposto do tratamento, discutido a seguir.

Novo preço proposto para incorporação

Dentro de sua contribuição, o fabricante apresenta uma nova proposta de preço e estimativas de custo-minimização e impacto orçamentário. A empresa propõe um custo unitário de mesalazina sachê de R\$ 3,96 (uma redução de 46,3% do preço inicialmente proposto de R\$ 7,38). Ao considerar esta nova proposta e a uma atualização de preços das tecnologias em consulta ao painel de preços do governo federal, obteve-se um novo cenário de custo-minimização:

Tabela 18. Análise de custo minimização com a nova proposta de preço

Apresentação	Custo	Custo incremental
400 mg	R\$ 1.106,71	R\$ 339,68
500 mg (liberação prolongada)	R\$ 2.410,65	-R\$ 964,26
800 mg	R\$ 648,32	R\$ 798,07
2 g (sachê liberação prolongada)	R\$ 1.446,39	

Fonte: Contribuição do fabricante.

Neste novo cenário, observa-se uma maior economia em relação à apresentação de 500 mg (liberação prolongada) de aproximadamente R\$ 964,26. Em relação às demais apresentações, haveria ainda um aumento de custos de R\$ 339,68 a R\$ 798,07. Com base neste valores, o demandante buscou também atualizar sua análise de impacto orçamentário. Para tanto, foi considerado cenário de divisão de mercado (*market-share*) proposto pelo perfil de procedimentos produzidos no SUS.

Tabela 19. Divisão de mercado com a nova proposta de preço

Market Share Atual					
Medicamento	Ano				
	2023	2024	2025	2026	2027
Mesalazina 400 mg	5%	5%	5%	5%	5%
Mesalazina 500 mg liberação prolongada	50%	50%	50%	50%	50%
Mesalazina 800 mg	45%	45%	45%	45%	45%
Mesalazina 2 g sache lib. Prol.	0%	0%	0%	0%	0%
Market Share Proposto					
Medicamento	Ano				
	2023	2024	2025	2026	2027
Mesalazina 400 mg	5%	5%	5%	5%	5%
Mesalazina 500 mg liberação prolongada	47%	44%	41%	38%	35%
Mesalazina 800 mg	42%	39%	36%	33%	30%
Mesalazina 2 g sache lib. Prol.	6%	12%	18%	24%	30%

Fonte: Contribuição do fabricante.

Neste novo cenário, o demandante prevê a migração de pacientes entre as apresentações de 500 mg (liberação prolongada), assim como da apresentação de 800 mg. Com esta nova conformação, foi obtida uma estimativa de economia de R\$ 2.310.379,47 ao final de cinco anos. Dado o restrito relato e não compartilhamento da memória de cálculo, a análise crítica do novo impacto foi bastante limitada.

Tabela 20. Análise de impacto orçamentário com a nova proposta de preço

Medicamento	2023	2024	2025	2026	2027
Mesalazina 400 mg	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Mesalazina 500 mg liberação prolongada	-R\$ 373.411,48	-R\$ 1.125.069,26	-R\$ 2.259.520,38	-R\$ 3.781.012,84	-R\$ 5.693.485,10
Mesalazina 800 mg	-R\$ 100.425,25	-R\$ 302.576,03	-R\$ 607.675,21	-R\$ 1.016.865,26	-R\$ 2.929.337,53
Mesalazina 2 g sachê lib. Prol.	R\$ 448.093,77	R\$ 1.350.083,11	R\$ 2.711.424,45	R\$ 4.537.215,40	R\$ 6.832.182,12
Total	-R\$ 25.742,95	-R\$ 77.562,18	-R\$ 155.771,14	-R\$ 260.662,69	-R\$ 1.790.640,51

Fonte: Contribuição do fabricante.

Apesar da necessidade de atualizações, considera-se que as atualizações de preços apresentadas pelo demandante pautadas no Bando de Preços em Saúde (BPS) em vez do Painel de Compras Federais seriam mais coerentes com o contexto de aquisição da mesalazina pelas Secretarias Estaduais de Saúde. Da mesma forma, sua divisão de mercado diverge daquela sugerida pelos pareceristas com base na demanda aferida no Relatório preliminar da Conitec. Assim, a análise de impacto orçamentário foi reconduzida pelos pareceristas com os novos preços em consulta ao BPS e a necessidade de doses de indução, discutida no Relatório preliminar (Tabela 20).

Tabela 20. Estimativas de doses e custos de aquisição em cenários alternativos propostos pelos pareceristas após atualização de preços.

Medicamento	Concentração (mg)	Dose	Unidades ao ano	Custo unitário	Custo anual	Fonte
Mesalazina (Comprimidos)	400	Indução: 4000 mg/dia Remissão: 2.400 mg/dia	2251,58	R\$ 0,51	R\$ 1.144,48	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos)	400	Indução e remissão: 4000 mg/dia	3652,5	R\$ 0,51	R\$ 1.856,57	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos) ¹	500	Indução: 4000 mg/dia Remissão: 2.400 mg/dia	1801,26	R\$ 1,99	R\$ 3.584,69	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos) ¹	500	Indução e remissão: 4000 mg/dia	2922	R\$ 1,99	R\$ 5.815,07	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos)	800	Indução: 4000 mg/dia Remissão: 2.400 mg/dia	1125,79	R\$ 0,70	R\$ 790,75	BPS ²
Mesalazina (Comprimidos)	800	Indução e remissão: 4000 mg/dia	1826,25	R\$ 0,70	R\$ 1.282,76	BPS ²
Mesalazina (Sachê) ¹	2000	Indução: 4000 mg/dia Remissão: 2.400 mg/dia	450,32	R\$ 3,96	R\$ 1.783,27	Preço proposto
Mesalazina (Sachê) ¹	2000	Indução e remissão: 4000 mg/dia	730,5	R\$ 3,96	R\$ 2.892,78	Preço proposto

¹ Apresentação de liberação prolongada.

² Valor obtido em consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) na data de 11/01/2023.

Fonte: Elaboração própria

Da mesma forma, foi considerada a análise em um cenário da demanda aferida sugerida anteriormente de 18,9%, 29,5% e 51,6% dos pacientes em uso das apresentações de 400 mg, 500 mg e 800 mg, respectivamente. Com estas atualizações foram obtidos os cenários de impacto orçamentário apresentados na Tabela 21.

Tabela 21. Estimativa de impacto orçamentário calculada pelos pareceristas (sem migração de outras apresentações).

Ano	Cenário de referência	Impacto Orçamentário		
		(Cenário base: dose diária de 2g)	(Cenário alternativo: indução de 4g e manutenção de 2,4g diários) ¹	(Cenário alternativo: indução e manutenção de 4g diários)
2023	R\$ 72.869.224,97	-R\$ 3.903.670,98	-R\$ 4.812.764,61	-R\$ 7.807.341,96
2024	R\$ 78.363.771,55	-R\$ 8.396.037,72	-R\$ 10.351.321,48	-R\$ 16.792.075,44
2025	R\$ 84.272.897,96	-R\$ 13.543.728,49	-R\$ 16.697.815,36	-R\$ 27.087.456,97
2026	R\$ 90.627.970,45	-R\$ 19.420.092,82	-R\$ 23.942.677,55	-R\$ 38.840.185,63
2027	R\$ 97.461.719,00	-R\$ 26.105.566,80	-R\$ 32.185.076,25	-R\$ 52.211.133,59
Total	R\$ 423.595.583,93	-R\$ 71.369.096,80	-R\$ 87.989.655,26	-R\$ 142.738.193,59

¹ Considera que 27% dos pacientes estão no tratamento de indução por um período de 56 dias (8 semanas).

Assim, com os novos preços, sem considerar a migração das apresentações tradicionais, estima-se uma economia entre R\$ 71.369.096,80 e R\$ 142.738.193,59 ao longo de cinco anos. Ao ser considerada a possibilidade de migração entre as demais apresentações, no mesmo cenário sugerido no Relatório preliminar, observa-se a conformação de cenários apresentada na Tabela 22.

Tabela 22. Estimativa de impacto orçamentário calculada pelos pareceristas (com migração de outras apresentações).

Ano	Cenário de referência	Impacto Orçamentário		
		(Cenário base: dose diária de 2g)	(Cenário alternativo: indução de 4g e manutenção de 2,4g diários) ¹	(Cenário alternativo: indução e manutenção de 4g diários)
2023	R\$ 72.869.224,97	-R\$ 1.160.912,76	-R\$ 1.431.163,78	-R\$ 2.321.825,51
2024	R\$ 78.363.771,55	-R\$ 2.496.897,75	-R\$ 3.078.155,18	-R\$ 4.993.795,50
2025	R\$ 84.272.897,96	-R\$ 4.027.769,56	-R\$ 4.965.401,47	-R\$ 8.055.539,13
2026	R\$ 90.627.970,45	-R\$ 5.775.341,62	-R\$ 7.119.794,04	-R\$ 11.550.683,23
2027	R\$ 97.461.719,00	-R\$ 7.763.534,80	-R\$ 9.570.822,37	-R\$ 15.527.069,59
Total	R\$ 423.595.583,93	-R\$ 21.224.456,48	-R\$ 26.165.336,83	-R\$ 42.448.912,96

Observa-se que com os novos preços, mesmo considerando a migração das apresentações tradicionais, apesar de um impacto nas estimativas, espera-se ainda uma economia entre R\$ 21.224.456,48 e R\$ 42.448.912,96 ao longo de cinco anos.

Desta forma, pode-se concluir que a nova proposta de preço foi capaz de sanar as incertezas quanto ao cenário de economia com a incorporação da nova apresentação de mesalazina.

Contribuições além dos aspectos citados

Dos 65 participantes que responderam o item sobre contribuições além dos aspectos citados, 18 não submeteram conteúdo passível de análise. De modo geral, as demais respostas enfatizaram o posicionamento dos participantes a favor da incorporação do medicamento no SUS, sendo recorrente o seguinte argumento em 19 respostas:

“Sou a favor a submissão do sachê 2g no SUS, favorecendo aos usuários maior aderência e controle da doença” (Profissional de saúde)

Um respondente, profissional de saúde, identificado como representante da Coordenadoria de Assistência Farmacêutica (CAF) – Secretaria de Estado da Saúde/SP, reportou que havia encaminhado considerações de especialistas acerca do tópico em discussão. O referido anexo apresenta argumentos a favor da incorporação da mesalazina sachê, especialmente no que tange à maior possibilidade de adesão pelo fato de propiciar tomada única diária do medicamento, como demonstrado nos trechos seguintes:

“No caso da Eudragit-S, pode haver necessidade de uma tomada de 8 comprimidos ao dia (2 cp a cada 6 horas), diminuindo consideravelmente a aderência ao tratamento, uma vez que estes pacientes, geralmente tem outras medicações para tomar concomitantemente.

Como se trata de doença crônica, sem cura, e portanto de tratamento sem interrupção, a adesão se torna fundamental para o sucesso terapêutico. Não é infrequente que existam reativações do processo inflamatório por perda de aderência, e que o tratamento convencional seja erroneamente considerado ineficaz. Nestes casos uma progressão para a imunossupressão, ou até para uma terapia biológica mais onerosa e desnecessária pode acontecer.

Formulações de mesalazina em sachê permitem garantir doses adequadas do tratamento convencional, mesmo quando o paciente necessitar de otimização do mesmo, evitando progressão desnecessária para outras terapias através de melhor adesão por tomada única diária.”

Ainda no anexo, a respondente citou como referência a revisão sistemática com metanálise de Paridaens et al. (31), estudo identificado e citado no Relatório de Recomendação, mas que não foi incluído entre os estudos avaliados nas evidências clínicas por não contemplar a PICOT em questão.

14.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 511 contribuições de experiência ou opinião. De modo predominante, os participantes eram pessoas interessadas no tema (n = 210), do sexo feminino (n = 304), pardas (n = 220) ou brancas (n = 217), com idade entre 25 e 39 anos (n = 87) e oriundas da Região Sul do país (n = 246) (Tabela 23).

Tabela 23. Perfil dos participantes da Consulta Pública nº 73/2022, por meio de formulário de contribuições sobre experiência ou opinião.

	n	%
Tipo de Contribuição		
Interessado no tema	210	41,1
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	148	29,0
Paciente	97	19,0
Profissional de saúde	32	6,3
Empresa	13	2,5
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	9	1,8
Não informado	2	0,4
Sexo		
Feminino	304	59,5
Masculino	207	40,5
Faixa etária		
< 18 anos	0	0,0
18 a 24 anos	15	2,9
25 a 39 anos	87	17,0
40 a 59 anos	60	11,7
60 anos ou mais	5	1,0
Não informado	344	67,3
Cor/etnia		
Pardo	220	43,1
Branco	217	42,5
Preto	52	10,2
Indígena	7	1,4
Amarelo	15	2,9
Região		
Sul	246	48,1
Sudeste	202	39,5
Nordeste	29	5,7
Centro-oeste	22	4,3
Total	511	100

A maioria dos participantes (n = 433) manifestou-se favorável à incorporação da mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos. Cinco participantes manifestaram-se desfavoráveis à incorporação do medicamento no SUS, dos quais quatro justificaram pelo fato de não ter precisado utilizar o medicamento ou fizeram comentários fora do escopo da questão (em particular, críticas ao atendimento nos serviços de saúde). Outros 73 respondentes declararam não ter opinião formada sobre o assunto. Desse modo, o resultado da Consulta Pública é, de forma geral, contrário à recomendação preliminar da Conitec.

A consulta de experiência ou opinião foi conduzida por três dimensões temáticas centrais presentes na estrutura das questões do formulário: 1) opiniões sobre a incorporação da tecnologia avaliada; 2) experiência com o medicamento avaliado; e 3) experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde.

Em relação à primeira dimensão temática, os respondentes apresentaram diversos argumentos favoráveis à incorporação do mesalazina sachê (2g), destacando a maior adesão ao tratamento, benefícios clínicos, melhoria da qualidade de vida dos pacientes e aumento das opções terapêuticas disponibilizadas pelo SUS, além de questões relacionadas ao acesso pelo SUS (Quadro 12).

Quadro 12. Trechos ilustrativos de contribuições acerca das opiniões sobre a incorporação da mesalazina sachê (2g) no âmbito do SUS.

Categorias	Trechos ilustrativos
Adesão ao tratamento	<p><i>“A mesalazina na apresentação sachê 2g pode facilitar muito o tratamento, pois permite que se utilize um único sachê por dia, sendo mais fácil de engolir e tornando mais fácil seguir o tratamento recomendado (...)”</i> (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p><i>“Comodidade posológica para paciente que faz um tomada de um sachê ou dois ao dia, ao invés de 4 ou 8 comprimidos espaçados ao longo do dia, o que pode haver esquecimento da tomada”</i> (Profissional de saúde)</p> <p><i>“ (...) Permite maior adesão ao tratamento ao ser administrada de uma vez (um sachê), ou invés, de vários comprimidos, para atingir 2g, por dose”</i> (Profissional de saúde)</p> <p><i>“Como paciente digo que os sachês 2g são muito superiores devido ao fato de otimizar as tomadas e posologias (...)”</i> (Paciente)</p>
Benefícios clínicos	<p><i>“Esta medicação apresenta maior eficácia, ao promove maior liberação no cólon, já que a mesalazina age através de um efeito anti-inflamatório tópico (...)”</i> (Profissional de saúde)</p> <p><i>“Precisamos do sachê para uma melhor absorção no organismo e uma melhor eficácia”</i> (Paciente)</p> <p><i>“(...) na minha experiência de tratamento identifiquei uma rapidez muito maior na diminuição dos sintomas.”</i> (Paciente)</p> <p><i>“Por ser um medicamento que ataca menos o estômago sou favor da sua inclusão, já que o tratamento da RCU/ CROHN envolvem uma série de medicamentos que atacam o estômago (...)”</i> (Paciente)</p>
Qualidade de vida	<p><i>“ (...) doença de tão difícil controle que sem o tratamento adequado, acaba com nossa qualidade de vida”</i> (Paciente)</p>

	<p><i>“A incorporação ao SUS trará qualidade de vida aos pacientes”</i> (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p><i>“É uma medicação de suma importância para a regressão da doença, já que não há cura para ela. Trazer de volta o bem estar e a saúde dos pacientes através dessa medicação é um dever moral do Estado, que deve garantir a saúde de todos. Essa medicação muda vidas, assim como mudou a minha”</i> (Paciente)</p>
Aumento das opções terapêuticas disponibilizadas pelo SUS	<p><i>“Sou paciente, portadora de retocolite e reconheço e vivencio a escassez e dificuldade de medicamentos pelo SUS, acredito que é necessário que haja incremento de mais opções de tratamentos!”</i> (Paciente)</p> <p><i>“Quanto maior for o arsenal terapêutico disponível, maior a possibilidade de sucesso no tratamento”</i> (Organização da Sociedade Civil)</p> <p><i>“A Retocolite Ulcerativa quando não tratada de maneira adequada pode evoluir e causar inúmeras consequências aos pacientes, é muito importante a disponibilidade de mais medicamentos para o tratamento dessa patologia (...)”</i> (Paciente)</p> <p><i>“Uma maior variedade de apresentações de produtos com o princípio ativo mesalazina irá proporcionar uma maior adesão dos pacientes ao tratamento e consequentemente uma diminuição dos casos de internação relacionadas a retocolite ulcerativa e suas complicações”</i> (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p>
Acesso pelo SUS	<p><i>“A mesalazina em sachê possui um custo alto para o paciente obter individualmente. Seria fundamental a distribuição do medicamento pelo SUS, considerando regiões afastadas de centros urbanos e de baixa renda. Só o SUS possui a capilaridade necessária para distribuir medicamentos sem custos ao cidadão”</i> (Paciente)</p> <p><i>“Por ser um medicamento de uso contínuo, muitas vezes o paciente não possui recursos financeiros para comprá-lo todo mês”</i> (Paciente)</p> <p><i>“Eu como paciente entendo as dificuldades e limitações que a doença causa, logo como paciente de baixa renda, é necessária a implementação da medicação no SUS pois a medicação é cara.”</i> (Paciente)</p>

Fonte: Elaboração própria, com base nas contribuições da CP nº 73 de 2022.

Em relação à experiência prévia com a tecnologia avaliada, 193 participantes (37,8%) têm experiência com as apresentações do medicamento em avaliação, entre eles estão pacientes (n = 144), profissionais da saúde (n = 32) e cuidadores/responsáveis (n = 17). Com respeito aos efeitos positivos e facilidades com a mesalazina sachê (2g), destacaram-se os seguintes aspectos: melhor comodidade posológica em comparação ao uso da apresentação em comprimido pela possibilidade de tomada única diária (diferencial ainda maior nos casos de polifarmácia), facilidade na deglutição, benefícios clínicos (melhora dos quadros de sangramento fecal, cólicas intestinais e constipação), sensação de ação mais rápida e de melhor absorção pelo intestino, melhor tolerância gástrica, melhora da qualidade de vida, redução do uso de imunobiológicos e corticoides, além da facilidade de uso dessa apresentação por pacientes infantis. No tocante aos efeitos negativos e dificuldades do mesmo medicamento, os respondentes enfatizaram a dificuldade de acesso e o alto custo da mesalazina sachê (2g), que não está disponível no SUS e também é difícil de ser encontrado em farmácias da rede privada. Um profissional de saúde citou a ausência de resposta terapêutica da mesalazina sachê em pacientes graves. Alguns respondentes destacaram, ainda, os seguintes aspectos negativos do uso da mesalazina em comprimidos:

dificuldades para ingestão, posologia com necessidade de uso de vários comprimidos ao longo do dia e sensação de desconforto abdominal/diarreia quando do uso do medicamento.

A última dimensão temática refere-se à experiência dos participantes com outros medicamentos para o tratamento da retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos. Os respondentes relataram uma diversidade de opções, com destaque para os medicamentos de primeira linha – outras formas de apresentação da mesalazina (comprimido, supositório e enema) e sulfassalazina. Também foi frequente o uso de imunobiológicos e corticoides, conforme evidenciado na Figura 7.



Fonte: Elaboração própria, com base nas contribuições da CP nº 73 de 2022.

Figura 7. Nuvem de palavras baseada na frequência de outros medicamentos para o tratamento da retocolite moderada a grave com os quais os participantes da CP nº 73 de 2022 tiveram experiência.

A experiência com outros medicamentos foi descrita a partir dos efeitos positivos e negativos, de acordo com as questões do formulário (Quadro 13). Em relação aos efeitos positivos, destacou-se o controle da doença. Por sua vez, entre os efeitos negativos, apareceram com maior frequência os eventos adversos, seguidos do alto custo de alguns medicamentos.

Quadro 13. Trechos ilustrativos de contribuições acerca da experiência com outras tecnologias.

Dimensão temática: experiência com outros medicamentos para o tratamento da retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos		Trechos ilustrativos das contribuições
Efeitos positivos	Controle da doença	Mesalazina (apresentação comprimido): <i>"(...) é eficaz, permite uma melhora rápida dos sintomas e a retomada das atividades, permitindo que o paciente leve uma vida "normal" de trabalho, estudo, etc."</i> (Paciente) Mesalazina (apresentação supositório): <i>"Remissão muito rápida"</i> (Paciente) Sulfassalazina:

		<p><i>"A inflamação do intestino melhorou e entrou em remissão"</i> (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> <p>Azatioprina: <i>"Controle da doença e remissão"</i> (Paciente)</p>
Efeitos negativos	Dificuldades no uso do medicamento	<p>Mesalazina (apresentação comprimido): <i>"Dificuldade para engolir, devido ao tamanho e número de comprimidos por dia e a longo prazo (...)"</i> (Paciente)</p> <p>Mesalazina (apresentação comprimido): <i>"Muitas vezes os comprimidos saíam inteiros nas fezes, o esquecimento de quantos comprimidos já foram tomados"</i> (Paciente)</p> <p>Mesalazina (apresentação supositório): <i>"Era meio constrangedor"</i> (Paciente)</p>
	Efeitos adversos	<p>Prednisona: <i>"Inchaço, efeito colateral do remédio"</i> (Paciente)</p> <p>Adalimumabe e corticoides: <i>"Dor de estomago, inchaço, cansaço"</i> (Paciente)</p> <p>Azatioprina: <i>"Tive alergia a Azatioprina, sofri efeitos colaterais fortíssimos que quase ensejaram uma internação"</i> (Paciente)</p> <p>Sulfassalazina, azatioprina, prednisona, imunobiológicos: <i>Efeitos colaterais adversos (infecções graves, neoplasias, etc.)</i> (Profissional de saúde)</p>
	Alto custo	<p>Imunobiológicos: <i>"(...) oneram de maneira exponencial o sistema de saúde"</i> (Paciente)</p>

Fonte: Elaboração própria, com base nas contribuições da CP nº 73 de 2022.

14.3 Avaliação global das contribuições

As contribuições da Consulta Pública foram predominantemente contrárias à recomendação preliminar da Conitec de não incorporação da mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos no SUS.

Quanto às contribuições técnico-científicas relacionadas às evidências clínicas enviadas pelos respondentes, não houve evidências ou argumentos que acrescentassem nem alterassem as informações descritas no Relatório. No que se refere às evidências econômicas, a única contribuição que apontou elementos críticos relacionadas ao modelo econômico e à análise de impacto orçamentário foi a enviada pelo demandante. Nesta contribuição, o demandante destacou os pontos de incerteza levantados no Relatório preliminar da Conitec, apresentou uma nova proposta de preço do medicamento com redução de 46,3% do preço proposto e reconduziu as análises econômicas (análise de custo-minimização e análise de impacto orçamentário). A nova proposta de preço foi capaz de sanar as incertezas quanto ao cenário de economia com a incorporação da nova apresentação de mesalazina.

Entre as contribuições que discorreram sobre experiências ou opiniões, os respondentes destacaram a relevância da incorporação do medicamento ao SUS, especialmente por se tratar de uma alternativa de tratamento com melhor comodidade posológica em comparação à opção disponível (em comprimido), pela maior facilidade de deglutição, possibilidade de tomada única diária, melhor absorção pelo intestino, melhor tolerância gástrica, sensação de ação mais

rápida e melhora da qualidade de vida dos pacientes. Quanto aos aspectos negativos relacionados à experiência com a mesalazina sachê (2g), os respondentes enfatizaram dificuldades de acesso a esse medicamento e o seu alto custo.

Após apreciação das contribuições recebidas na Consulta Pública, os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec consideraram que as novas evidências apresentadas contribuíram para diminuir a incerteza inicial quanto à provável migração dos usuários da mesalazina em comprimido ao longo do tempo. Adicionalmente, levaram em conta a redução do preço inicialmente proposto pelo demandante, a qual aumentou significativamente a magnitude da diferença de preços entre as apresentações atualmente disponíveis, podendo refletir uma economia expressiva ao SUS ao longo de cinco anos.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Pelo exposto, o Comitê de Medicamentos, na 116ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de março de 2023, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação da mesalazina sachê (2g) para o tratamento da retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. Os membros consideraram os benefícios que a mesalazina sachê pode trazer aos pacientes e a estimativa de economia de recursos para o SUS com a redução no preço inicialmente proposto pelo demandante, mesmo diante da possível migração dos pacientes entre as apresentações de mesalazina. Por fim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 798/2023.

16. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 15, DE 10 DE MAIO DE 2023

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.089513/2022-04, 0033100984.

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

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a mesalazina sachê (2 g) para tratamento de retocolite ulcerativa leve a moderada em adultos, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

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

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

17. REFERÊNCIAS

1. Du L, Ha C. Epidemiology and Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(4):643-654.
2. Fumery M, Singh S, Dulai PS, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Sandborn WJ. Natural History of Adult Ulcerative Colitis in Population-based Cohorts: A Systematic Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16(3):343-356.e3.
3. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(11):1553-63.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Portaria Conjunta nº 22, de 20 de dezembro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Retocolite Ulcerativa [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/20211230_portal-portaria-conjunta-no-22-_pcdt_retocolite-ulcerativa-1.pdf>. Acesso em 10 de agosto de 2022.
5. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12(4):205-17.
6. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, Panaccione R, Ghosh S, Wu JCY, Chan FKL, Sung JJJ, Kaplan GG. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390(10114):2769-2778.
7. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD000543.
8. Gajendran M, Loganathan P, Jimenez G, Catinella AP, Ng N, Umapathy C, Ziade N, Hashash JG. A comprehensive review and update on ulcerative colitis. *Disease-a-Month*. 2019;65(12):100851.
9. Quaresma AB, Damiao AOMC, Coy CSR, Magro DO, Valverde DA, Panaccione R, Coward SB, Ng SC, Kaplan GG, Kotze PG. Temporal Trends in the epidemiology of Inflammatory Bowel Diseases in the public healthcare system in Brazil: A large population-based study. *The Lancet Regional Health – Americas*. 2022;13: 100298.
10. Selvaratnam S, Gullino S, Shim L, Lee E, Lee A, Paramsothy S, Leong RW. Epidemiology of inflammatory bowel disease in South America: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. 2019;25(47):6866-75.

11. Zaltman C, Parra RS, Sasaki LY, Santana GO, Ferrari MLA, Miszputen SJ, Amarante HMBS, Kaiser Junior RL, Flores C, Catapani WR, Parente JML, Bafutto M, Ramos O, Gonçalves CD, Guimaraes IM, da Rocha JJR, Feitosa MR, Feres O, Saad-Hossne R, Penna FGC, Cunha PFS, Gomes TN, Nones RB, Faria MAG, Parente MPPD, Scotton AS, Caratin RF, Senra J, Chebli JM. Real-world disease activity and sociodemographic, clinical and treatment characteristics of moderate-to-severe inflammatory bowel disease in Brazil. *World J Gastroenterol*. 2021;27(2):208-223.
12. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, Zou GY, Feagan BG, Khanna R, Jairath V. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 16;1(1):CD011450.
13. Kishi M, Hirai F, Takatsu N, Hisabe T, Takada Y, Beppu T, Takeuchi K, Naganuma M, Ohtsuka K, Watanabe K, Matsumoto T, Esaki M, Koganei K, Sugita A, Hata K, Futami K, Ajioka Y, Tanabe H, Iwashita A, Shimizu H, Arai K, Suzuki Y, Hisamatsu T. A review on the current status and definitions of activity indices in inflammatory bowel disease: how to use indices for precise evaluation. *J Gastroenterol*. 2022 Apr;57(4):246-266.
14. Patient Perspectives and Expectations in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review." *Digestive Diseases and Sciences* 67(6): 1956-1974.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. CID-10. Disponível em: <<http://www2.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>>. Acesso em 10 de agosto de 2022.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Appropriate pharmacotherapy for inflammatory bowel disease. Ottawa: CADTH; 2019. CADTH Technology Review: Optimal Use 360 Report; no. 22. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/ho0003-he0018-ibd-ou360.pdf>>. Acesso em 10 de agosto de 2022.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório Conitec nº 64/2013: Mesalazina grânulos (2 gramas sachê) para o tratamento de Retocolite Ulcerativa [Internet]. Disponível em: <<https://docs.bvsalud.org/biblioref/2017/06/836931/mesalazina-final.pdf>>. Acesso em 28 de julho de 2022.
18. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Börner N, Silvennoinen J, Tan G, Pool MO, Stijnen T, Dietel P, Klugmann T, Vermeire S, Bhatt A, Veerman H. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(7):762-9.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório Conitec nº 167/2015: Mesalazina enema e supositório para tratamento da Doença de Crohn [Internet]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2015/relatorio_mesalazina_doencacrohn_final.pdf>. Acesso em 10 de setembro de 2022.
20. Laboratórios Ferring Ltda. Mesalazina Sachê para tratamento de Retocolite Ulcerativa. Dossiê de solicitação de avaliação de tecnologia em saúde preparado para o Ministério da Saúde. São Paulo, 2022.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro Anvisa: Mesalazina [Internet]. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=mesalazina>>. Acesso em 28 de julho de 2022.
22. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário eletrônico. Pentasa®. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=128760002>>. Acesso em 28 de julho de 2022.
23. Farup PG, Hinterleitner TA, Lukás M, Hébuterne X, Rachmilewitz D, Campieri M, Meier R, Keller R, Rathbone B, Oddsson E. 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;7(3):237-42.

24. Yagisawa K, Kobayashi T, Ozaki R, Okabayashi S, Toyonaga T, Miura M, Hayashida M, Saito E, Nakano M, Matsubara H, Hisamatsu T, Hibi T. Randomized, crossover questionnaire survey of acceptabilities of controlled-release mesalazine tablets and granules in ulcerative colitis patients. *Intest Res.* 2019;17(1):87-93.
25. Robinson A, Hankins M, Wiseman G, Jones M. Maintaining stable symptom control in inflammatory bowel disease: a retrospective analysis of adherence, medication switches and the risk of relapse. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38(5):531-8.
26. Nakagawa S, Okaniwa N, Mizuno M, Sugiyama T, Yamaguchi Y, Tamura Y, Izawa S, Hijikata Y, Ebi M, Ogasawara N, Funaki Y, Sasaki M, Kasugai K. Treatment Adherence in Patients with Ulcerative Colitis Is Dependent on the Formulation of 5-Aminosalicylic Acid. *Digestion.* 2019;99(2):133-139.
27. Keil R, Wasserbauer M, Zádorová Z, Kojecký V, Hlava Š, Št'oviček J, Chudý J, Roznětinská M, Drábek J, Kubišová N, Lochmannová J. Adherence, risk factors of non-adherence and patient's preferred treatment strategy of mesalazine in ulcerative colitis: multicentric observational study. *Scand J Gastroenterol.* 2018;53(4):459-465.
28. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 72 p. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_sistema_grade.pdf>. Acesso em 08 de abril de 2022.
29. Murray A, Nguyen TM, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD000544.
30. Barberio B, Segal JP, Quraishi MN, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Efficacy of Oral, Topical, or Combined Oral and Topical 5-Aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Crohns Colitis.* 2021;15(7):1184-1196.
31. Paridaens K, Fullarton JR, Travis SPL. Efficacy and safety of oral Pentasa (prolonged-release mesalazine) in mild-to-moderate ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2021;37(11):1891-1900.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretriz-de-avaliacao-economica.pdf>.
33. Silva EM, Silva MT, Augustovski F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epidemiol. Serv. Saúde.* 2017;26(4):895-898.
34. Sasaki LY, Miszputen SJ, Kaiser Junior RL, Catapani WR, Bafutto M, Scotton AS, et al. Real-world treatment patterns and disease control over one year in patients with inflammatory bowel disease in Brazil. *World J Gastroenterol.* 2021 Jun 21;27(23):3396-412.
35. Nagahori M, Kochi S, Hanai H, Yamamoto T, Nakamura S, Omuro S, et al. Real life results in using 5-ASA for maintaining mild to moderate UC patients in Japan, a multi-center study, OPTIMUM Study. *BMC Gastroenterol.* 2017 Dec 4;17(1):47.

36. Tappenden P, Ren S, Archer R, Harvey R, James MMS, Basarir H, et al. A Model-Based Economic Evaluation of Biologic and Non-Biologic Options for the Treatment of Adults with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis after the Failure of Conventional Therapy. *Pharmacoeconomics*. 2016 Oct 28;34(10):1023–38.
37. Wu B, Wang Z, Zhang Q. Cost-Effectiveness of Different Strategies for the Treatment of Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018 Oct 12;24(11):2291–302.
38. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 76 p. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto-1.pdf>.
39. Martins AL, Volpato RA, Zago-Gomes M da P. The prevalence and phenotype in Brazilian patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology*. 2018;18(1):87.
40. Hausmann J, Zabel K, Herrmann E, Schröder O. Methotrexate for maintenance of remission in chronic active Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2010 Jul;16(7):1195-202.
41. R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>.
42. Petruzalek D (2016). read.dbc: Read Data Stored in DBC (Compressed DBF) Files. R package version 1.0.5. Disponível em: <<https://CRAN.R-project.org/package=read.dbc>>.
43. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2014. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting. MESALAZINE 4 g granules: modified release, 30 x 4 sachets; Pentasa®; Ferring Pharmaceuticals Pty Ltd.
44. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, 2014. Public Summary Document – November 2014 PBAC Meeting. MESALAZINE 3 g granules: modified release, 30 sachets; Salofalk®; Orphan Australia Pty Ltd.
45. National Institute for Health and Care Excellence, 2019. Ulcerative colitis. Evidence reviews for induction of remission in mild-to-moderate ulcerative colitis. NICE guideline NG130. Evidence review. May 2019.
46. National Institute for Health and Care Excellence, 2019. Ulcerative colitis: management NICE guideline. Published: 3 May 2019 acesso em www.nice.org.uk/guidance/ng130
47. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019. Appropriate pharmacotherapy for inflammatory bowel disease. Ottawa: CADTH; 2019 Jun. CADTH Technology Review: Optimal Use 360 Report; no. 22.
48. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2019. Sequencing of Pharmacological Management of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Review of Guidelines, 2019.
49. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2010. Committee to Evaluate Drugs (CED). Recommendations and Reasons. Mesalamine (5-aminosalicylic acid, 5-ASA) 1.2g delayed and extended release tablet (Mezavant®) Treatment of mild to moderate ulcerative colitis June, 2010.
50. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2015. Committee to Evaluate Drugs (CED). Recommendations and Reasons. Committee to Evaluate Drugs (CED). 5-aminosalicylic acid (Pentasa®) 1 gram extended-release tablet. Reason for Use: ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). May 2015.

51. Scottish Medicines Consortium, 2005 a. Mesalazine modified release tablet 800 mg (Asacol®). Procter and Gamble Pharmaceuticals UK Ltd (No: 224/05) for the maintenance of remission in ulcerative colitis and Crohn's ileo-colitis. Product Update. 9 December 2005 (Issued January 2008).
52. Scottish Medicines Consortium, 2005 b. Mesalazine modified release tablet 800 mg (Asacol®). Procter and Gamble Pharmaceuticals UK Ltd (No: 222/05). Moderate acute exacerbations of ulcerative colitis. Product Update. 9 December 2005 (Issued January 2008).
53. Scottish Medicines Consortium, 2008b. Mesalazine modified release tablets 800 mg (Asacol®) Procter and Gamble Pharmaceuticals UK Ltd (No: 223/05). Mild acute exacerbations for ulcerative colitis. Product Update. 9 December 2005 (Issued January 2008).
54. Scottish Medicines Consortium, 2008 a. Mesalazine 1200mg gastro-resistant, prolonged release tablet (Mezavant XL®) No. (445/08). Product Update. 11 February 2008.
55. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em agosto de 2022. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/>>.
56. Página Inicial do Cortellis [Internet]. Acessado em agosto de 2022. Disponível em: <<https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>>.
57. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em agosto de 2022. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/>>.
58. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em agosto de 2022. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>>.
59. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em agosto de 2022. Disponível em: <www.fda.gov>.
60. National Institute for Health and Care Excellence - NICE. Acessado em agosto de 2022. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ng130/chapter/Recommendations>>.

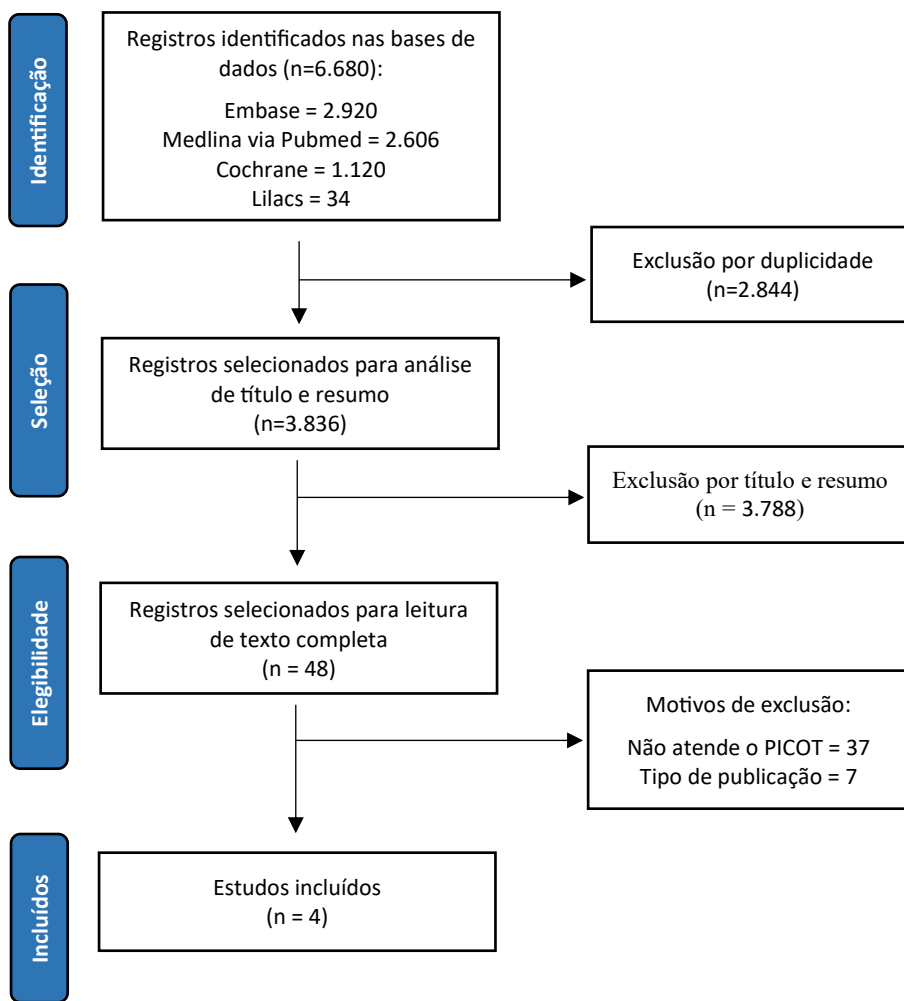
18. APÊNDICES

APÊNDICE 1. Estratégias de buscas estruturadas pela equipe de pareceristas (atualizada em 06 de setembro de 2022).

Base bibliográfica	Estratégia de busca	Nº de registros
EMBASE	<i>Eficácia e segurança:</i> ('ulcerative colitis'/exp OR 'ulcerative colitis' OR 'chronic ulcerative colitis' OR 'colitis ulcerativa' OR 'colitis ulcerosa' OR 'colitis ulcerosa chronica' OR 'colitis, mucosal' OR 'colitis, ulcerative' OR 'colitis, ulcerous' OR 'colon, chronic ulceration' OR 'histiocytic ulcerative colitis' OR 'mucosal colitis' OR 'ulcerative coloproctitis' OR 'ulcerative procto colitis' OR 'ulcerative proctocolitis' OR 'ulcerous colitis') AND ('mesalazine'/exp OR 'mesalazine' OR '2 hydroxy 5 aminobenzoic acid' OR '5 amino 2 hydroxybenzoic acid' OR '5 aminosaliclylate' OR '5 aminosaliclylic acid' OR '5-asa 400' OR 'apriso' OR 'asacol' OR 'asacol hd' OR 'asacolitin' OR 'asacolon' OR 'asalex' OR 'asalit' OR 'asavixin' OR 'azalan' OR 'canasa' OR 'claversal' OR 'colitofalk' OR 'delzicol' OR 'fisalamine' OR 'fiv-asa' OR 'fivasa' OR 'kenzomyl' OR 'lialda' OR 'lixacol' OR 'md 0901' OR 'md0901' OR 'mesacol' OR 'mesagran' OR 'mesalamine' OR 'mesalin' OR 'mesalmin' OR 'mesasal' OR 'mesavance' OR 'mesavanco' OR 'mesavant' OR 'mesren mr' OR 'meta aminosaliclylic acid' OR 'mezavant' OR 'mezavant lp' OR 'mezavant xl' OR 'mmx mesalamine' OR 'mmx mesalazine' OR 'neoasa' OR 'norasa' OR 'octasa' OR 'pentacol' OR 'pentasa' OR 'pentasa compact' OR 'pentasa enema' OR 'pentasa retard' OR 'pentasa slow release' OR 'pentasa sr' OR 'pentasa tab' OR 'pentasa xtend' OR 'quintasa' OR 'rowasa' OR 'salisofar' OR 'salofalk' OR 'salofalk 250' OR 'salofalk 500' OR 'salofalk granu stix' OR 'salofalk granules' OR 'salofalk granustix' OR 'salogran falk' OR 'sfrowasa' OR 'spd 476' OR 'spd476' OR 'tp 05' OR 'tp05' OR 'yaldigo') AND ([cochrane review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [systematic review]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim)	1.437
	<i>Desfechos centrados nos pacientes:</i> ('ulcerative colitis'/exp OR 'ulcerative colitis' OR 'chronic ulcerative colitis' OR 'colitis ulcerativa' OR 'colitis ulcerosa' OR 'colitis ulcerosa chronica' OR 'colitis, mucosal' OR 'colitis, ulcerative' OR 'colitis, ulcerous' OR 'colon, chronic ulceration' OR 'histiocytic ulcerative colitis' OR 'mucosal colitis' OR 'ulcerative coloproctitis' OR 'ulcerative procto colitis' OR 'ulcerative proctocolitis' OR 'ulcerous colitis') AND ('mesalazine'/exp OR 'mesalazine' OR '2 hydroxy 5 aminobenzoic acid' OR '5 amino 2 hydroxybenzoic acid' OR '5 aminosaliclylate' OR '5 aminosaliclylic acid' OR '5-asa 400' OR 'apriso' OR 'asacol' OR 'asacol hd' OR 'asacolitin' OR 'asacolon' OR 'asalex' OR 'asalit' OR 'asavixin' OR 'azalan' OR 'canasa' OR 'claversal' OR 'colitofalk' OR 'delzicol' OR 'fisalamine' OR 'fiv-asa' OR 'fivasa' OR 'kenzomyl' OR 'lialda' OR 'lixacol' OR 'md 0901' OR 'md0901' OR 'mesacol' OR 'mesagran' OR 'mesalamine' OR 'mesalin' OR 'mesalmin' OR 'mesasal' OR 'mesavance' OR 'mesavanco' OR 'mesavant' OR 'mesren mr' OR 'meta aminosaliclylic acid' OR 'mezavant' OR 'mezavant lp' OR 'mezavant xl' OR 'mmx mesalamine' OR 'mmx mesalazine' OR 'neoasa' OR 'norasa' OR 'octasa' OR 'pentacol' OR 'pentasa' OR 'pentasa compact' OR 'pentasa enema' OR 'pentasa retard' OR 'pentasa slow release' OR 'pentasa sr' OR 'pentasa tab' OR 'pentasa xtend' OR 'quintasa' OR 'rowasa' OR 'salisofar' OR 'salofalk' OR 'salofalk 250' OR 'salofalk 500' OR 'salofalk granu stix' OR 'salofalk granules' OR 'salofalk granustix' OR 'salogran falk' OR 'sfrowasa' OR 'spd 476' OR 'spd476' OR 'tp 05' OR 'tp05' OR 'yaldigo') AND ('patient satisfaction'/exp OR 'patient satisfaction' OR 'patient preference'/exp OR 'patient preference' OR 'patient compliance'/exp OR 'patient compliance' OR 'adherence to therapy' OR 'adherence to treatment' OR 'compliance to therapy' OR 'compliance to treatment' OR 'patient adherence' OR 'adherence' OR 'therapy adherence' OR 'therapy compliance' OR 'treatment adherence' OR 'treatment adherence and compliance' OR 'treatment compliance' OR 'medication compliance'/exp OR 'medication compliance' OR 'compliance, drug' OR 'dosage adherence' OR 'dosage compliance' OR 'dose adherence' OR 'dose compliance' OR 'dosing adherence' OR 'dosing compliance' OR 'drug adherence' OR 'drug compliance' OR 'drug intake compliance' OR 'drug regimen adherence' OR 'drug regimen compliance' OR 'medication adherence' OR 'medication intake adherence' OR 'quality of life'/exp OR 'quality of life' OR 'health related quality of life' OR 'hrql' OR 'life quality')	1.483
MEDLINE Pubmed	<i>Eficácia e segurança:</i> (((Colitis, Ulcerative[MeSH Terms]) OR ((Colitis, Ulcerative) OR (Idiopathic Proctocolitis) OR (Ulcerative Colitis) OR (Colitis Gravis) OR (Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type))) AND ((Mesalamine[MeSH Terms]) OR ((Mesalamine) OR (Mesalazine) OR (m-Aminosaliclylic Acid) OR (m Aminosaliclylic Acid) OR (5-Aminosaliclylic Acid) OR (5 Aminosaliclylic Acid) OR (meta-Aminosaliclylic Acid) OR (meta Aminosaliclylic Acid) OR (Asacol) OR (Asacolon) OR (Ascolitin) OR (Canasa) OR (Claversal) OR (Fivasa) OR (Salofalk) OR (Lixacol) OR (Mesalamine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Mesalamine) OR (Mesalamine Monosodium Salt) OR (Monosodium Salt, Mesalamine) OR (Mesasal) OR (Novo-5 ASA) OR (Novo 5 ASA) OR (Pentasa) OR (Rowasa) OR (5-Aminosaliclylate) OR (5 Aminosaliclylate)))) AND (((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]) OR ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	2.196

	<p><i>Desfechos centrados nos pacientes:</i> (((Colitis, Ulcerative[MeSH Terms]) OR ((Colitis, Ulcerative) OR (Idiopathic Proctocolitis) OR (Ulcerative Colitis) OR (Colitis Gravis) OR (Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type))) AND ((Mesalamine[MeSH Terms]) OR ((Mesalamine) OR (Mesalazine) OR (m-Aminosalicylic Acid) OR (m Aminosalicylic Acid) OR (5-Aminosalicylic Acid) OR (5 Aminosalicylic Acid) OR (meta-Aminosalicylic Acid) OR (meta Aminosalicylic Acid) OR (Asacol) OR (Asacoln) OR (Ascolitin) OR (Canasa) OR (Claversal) OR (Fivasa) OR (Salofalk) OR (Lixacol) OR (Mesalamine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Mesalamine) OR (Mesalamine Monosodium Salt) OR (Monosodium Salt, Mesalamine) OR (Mesasal) OR (Novo-5 ASA) OR (Novo 5 ASA) OR (Pentasa) OR (Rowasa) OR (5-Aminosalicylate) OR (5 Aminosalicylate)))) AND ((((((((((Patient Outcome Assessment[MeSH Terms]) OR ((Patient Outcome Assessment) OR (Assessments, Patient Outcome) OR (Outcome Assessments, Patient) OR (Patient Outcome Assessments) OR (Patient-Centered Outcomes Research) OR (Patient Centered Outcomes Research) OR (Research, Patient-Centered Outcomes) OR (Outcome Assessment, Patient) OR (Outcomes Assessments, Patient) OR (Assessment, Patient Outcome) OR (Assessment, Patient Outcomes) OR (Patient Outcomes Assessment)))) OR ((Patient Satisfaction[MeSH Terms]) OR ((Patient Satisfaction) OR (Satisfaction, Patient)))) OR ((Patient Preference[MeSH Terms]) OR ((Patient Preference) OR (Patient Preferences) OR (Preference, Patient) OR (Preferences, Patient)))) OR ((Choice Behavior[MeSH Terms]) OR ((Choice Behavior) OR (Behavior, Choice) OR (Behaviors, Choice) OR (Choice Behaviors) OR (Approach Behavior) OR (Approach Behaviors) OR (Behavior, Approach) OR (Behaviors, Approach)))) OR ((Patient Compliance[MeSH Terms]) AND ((Patient Compliance) OR (Compliance, Patient) OR (Patient Adherence) OR (Adherence, Patient) OR (Patient Cooperation) OR (Cooperation, Patient) OR (Client Compliance) OR (Client Compliances) OR (Compliance, Client) OR (Client Adherence) OR (Adherence, Client) OR (Treatment Compliance) OR (Compliance, Treatment) OR (Treatment Compliances) OR (Therapeutic Compliance) OR (Compliance, Therapeutic) OR (Therapeutic Compliances) OR (Patient Non-Compliance) OR (Non-Compliance, Patient) OR (Patient Non Compliance) OR (Patient Noncompliance) OR (Noncompliance, Patient) OR (Patient Nonadherence) OR (Nonadherence, Patient) OR (Non-Adherent Patient) OR (Non Adherent Patient) OR (Non-Adherent Patients) OR (Patient, Non-Adherent) OR (Patient Non-Adherence) OR (Non-Adherence, Patient) OR (Patient Non Adherence)))) OR ((Medication Adherence[MeSH Terms]) OR ((Medication Adherence) OR (Adherence, Medication) OR (Drug Adherence) OR (Adherence, Drug) OR (Medication Nonadherence) OR (Nonadherence, Medication) OR (Medication Noncompliance) OR (Noncompliance, Medication) OR (Medication Non-Adherence) OR (Medication Non Adherence) OR (Non-Adherence, Medication) OR (Medication Persistence) OR (Persistence, Medication) OR (Medication Compliance) OR (Compliance, Medication) OR (Medication Non-Compliance) OR (Medication Non Compliance) OR (Non-Compliance, Medication) OR (Drug Compliance) OR (Compliance, Drug)))) OR (((Treatment Adherence[MeSH Terms] AND Compliance[MeSH Terms])) OR ((Treatment Adherence and Compliance) OR (Therapeutic Adherence and Compliance) OR (Treatment Adherence) OR (Adherence, Treatment) OR (Therapeutic Adherence) OR (Adherence, Therapeutic)))) OR ((Quality of Life[MeSH Terms]) OR ((Quality of Life) OR (Life Quality) OR (Health-Related Quality Of Life) OR (Health Related Quality Of Life) OR (HRQOL))))</p>	410
Cochrane	<p>#1 MeSH descriptor: [Colitis, Ulcerative] explode all trees #2 (Colitis, Ulcerative) OR (Ulcerative Colitis) OR (Colitis Gravis) OR (Inflammatory Bowel Disease, Ulcerative Colitis Type) OR (Idiopathic Proctocolitis) #3 #1 OR #2 #4 MeSH descriptor: [Mesalamine] explode all trees #5 (Mesalamine) OR (Pentasa) OR (Asacol) OR (Fivasa) OR (Lixacol) OR (meta Aminosalicylic Acid) OR (m Aminosalicylic Acid) OR (5 Aminosalicylic Acid) OR (Mesalazine) OR (5 Aminosalicylate) OR (Salofalk) OR (Claversal) OR (Mesalamine Hydrochloride) OR (Hydrochloride, Mesalamine) OR (Canasa) OR (Asacoln) OR (Mesasal) OR (Novo 5 ASA) OR (Ascolitin) OR (Rowasa) OR (Mesalamine Monosodium Salt) OR (Monosodium Salt) #6 #4 OR #5 #7 #3 AND #6</p>	1.120
Lilacs	<p>((mh:"Colite Ulcerativa") OR (Colite Ulcerativa) OR (Colitis, Ulcerative) OR (Colitis Ulcerosa) OR (Rectocolite hémorragique)) AND ((mh:" Mesalamina") OR (Mesalamine) OR (Mésalazine) OR (5-Aminossalicilato) OR (Mesalazina))</p>	34
Total		6.680

APÊNDICE 2. Fluxograma da seleção dos estudos conduzida pelos pareceristas.



APÊNDICE 3. Justificativas da avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos pelos pareceristas.

Farup et al. (2001)	
Domínio	Justificativa
D1. Risco de viés decorrente do processo de randomização	Em relação ao processo de randomização, não foi reportada a forma de randomização nem a garantia de ocultação da sequência de alocação. Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado alto para todos os desfechos avaliados.
D2. Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Trata-se de um ensaio clínico aberto, no qual os participantes possuíam conhecimento em relação ao tratamento recebido. Por outro lado, não constam informações quanto ao cegamento da equipe. Apesar de não ser relatado se houve desvios na intervenção devido ao contexto da pesquisa, os resultados da análise APT e PP foram similares para a atividade da doença e resposta ao tratamento (risco de viés avaliado como algumas preocupações). Para os demais desfechos, não há essa diferenciação no relato dos resultados, não sendo possível verificar se os desvios das intervenções planejadas foram equilibrados entre os grupos (risco de viés avaliado como alto).
D3. Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Uma vez que os autores não reportaram a perda de seguimento e respectivos motivos por grupo de comparação, considerando que a ausência desses resultados pode estar relacionada ao seu resultado verdadeiro, a falta de análises para essa ponderação foi avaliada como alto risco de viés para todos os desfechos.
D4. Risco de viés na medição do resultado	Ausência do cegamento dos participantes foi considerada como um alto risco de viés para desfechos mensurados a partir da perspectiva do participante. Além disso, não é relatada qualquer estratégia de cegamento dos avaliadores durante avaliação e pontuação dos escores do UC-DAI e <i>enhanced</i> UC-DAI, o que também representa alto risco de viés na medição desses resultados.
D5. Risco de viés na seleção do resultado relatado	Não foi reportado nem identificado o protocolo/registo do estudo, o que resultou em algumas preocupações na avaliação deste domínio para todos os desfechos.
Risco de viés global	Avaliado como alto risco, considerando os aspectos críticos presentes em todos os domínios da ferramenta.
Yagisawa et al. (2019)	
Domínio	Justificativa
D1. Risco de viés decorrente do processo de randomização	Em relação ao processo de randomização, não foi reportada a forma de randomização nem a garantia de ocultação da sequência de alocação. Portanto, o risco de viés neste domínio foi considerado alto para todos os desfechos avaliados.
D2. Risco de viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Não foi relatado se os participantes e a equipe eram cegos em relação à intervenção. Considerando as diferenças perceptíveis na forma de apresentação para cada grupo avaliado, considera-se que os pacientes possuíam conhecimento em relação à cada intervenção. Não foram relatados desvios da intervenção proposta, nem informada forma de análise dos dados (ITT ou PP). Portanto, não foi possível verificar se desvios das intervenções planejadas foram equilibrados entre os grupos, resultando na avaliação do risco de viés como alto para todos os desfechos.
D3. Risco de viés devido à falta de dados de resultados	Uma vez que os autores não reportaram a perda de seguimento e respectivos motivos por grupo de comparação, considerando que a ausência desses resultados pode estar relacionada ao seu resultado verdadeiro, a falta de análises para essa ponderação foi avaliada como alto risco de viés para todos os desfechos.
D4. Risco de viés na medição do resultado	As formas de apresentação da intervenção eram diferentes e, portanto, mesmo sem informações quanto ao cegamento, o risco de viés foi avaliado como alto para desfechos relatados pelos participantes. Além disso, não é reportada qualquer estratégia de cegamento dos avaliadores durante avaliação e pontuação do escore parcial de Mayo, resultando em alto risco de viés.
D5. Risco de viés na seleção do resultado relatado	A consulta ao registro do estudo (UMIN000022954) revelou que os desfechos planejados foram relatados nos resultados, com exceção das mudanças na pontuação de Lichtiger e no uso de medicações concomitantes. Dessa forma, o risco de viés na seleção do resultado relatado foi considerado com algumas preocupações.
Risco de viés global	Avaliado como alto risco, considerando os aspectos críticos presentes em todos os domínios da ferramenta.

APT: *all patients treated*; En/UC-DAI: *enhanced UC-DAI*; ITT: *intention- to-treat*; PP: *per-protocol*; UC-DAI: *Ulcerative colitis disease activity index*.

APÊNDICE 4. Justificativas da avaliação do risco de viés dos estudos de coorte incluídos pelos pareceristas.

Robinson et al. (2013)	
Domínio	Justificativa
D1. Viés por confundimento	Apesar do pareamento dos grupos segundo idade e sexo, a ausência de variáveis como a gravidade, a extensão da doença e esquema terapêutico representam fatores de confusão críticos.

D2. Viés na seleção dos participantes	Domínio classificado como baixo risco de viés. Os pacientes eram virgens de tratamento para todos os medicamentos do estudo nos 6 meses anteriores à data índice. A partir dos registros de uma base de dados secundários, os participantes foram selecionados randomicamente para cada um dos grupos de estudo, com pareamento por sexo e idade. Pelo relato dos autores, a seleção dos participantes levou considerou características dos participantes definidas antes do início do tratamento, sendo todos os participantes elegíveis incluídos no estudo, dentro do tamanho amostral planejado para cada grupo.
D3. Viés na classificação das intervenções	Domínio classificado como baixo risco de viés. Os dados sobre o tratamento recebido foram obtidos a partir de um repositório de registros de dispensação de medicamentos do Reino Unido (<i>CegedimRx Data Repository</i>).
D4. Viés por desvio das intervenções pretendidas	O risco de viés por desvio das intervenções pretendidas foi avaliado como grave diante da ausência da informação quanto a cointervenções e se estas foram equilibradas entre os grupos de estudo, o que é agravado pela falta de dados sobre extensão e gravidade da doença.
D5. Viés por dados faltantes	Domínio classificado como baixo risco de viés. Foram incluídos apenas indivíduos com dados completos na linha de base e acompanhamento do estudo.
D6. Viés na medida dos desfechos	Domínio classificado como baixo risco de viés. Os métodos de avaliação do desfecho de adesão foram comparáveis entre os grupos de intervenção.
D7. Viés na seleção dos resultados reportados	O risco de viés desse domínio foi considerado grave, uma vez que não fica claro se os desfechos e análises de resultados (que inclui análise de subgrupo) foram definidos <i>a priori</i> .
Risco de viés global	O risco de viés global foi avaliado como grave diante das preocupações importantes presentes no estudo.

Nakagawa et al. (2019)

Domínio	Justificativa
D1. Viés por confundimento	Apesar de incluir variáveis demográficas e clínicas, elas não foram consideradas na comparação da adesão entre os grupos avaliados, resultando em risco de viés crítico devido a fatores de confusão.
D2. Viés na seleção dos participantes	Apesar da apresentação dos critérios de inclusão no estudo, não há informações quanto à forma de seleção dos participantes da pesquisa que culminou na amostra investigada (n=121) e potencial de risco de viés.
D3. Viés na classificação das intervenções	Tendo em vista que a classificação das intervenções se deu a partir de um questionário preenchido pelo participante, o risco de viés para esse domínio foi considerado grave.
D4. Viés por desvio das intervenções pretendidas	O risco de viés por desvio das intervenções pretendidas foi avaliado como grave, diante da ausência da informação quanto a cointervenções e se estas foram equilibradas entre os grupos de estudo, o que é agravado pela falta de dados sobre extensão e gravidade da doença.
D5. Viés por dados faltantes	Para os resultados relatados, foram verificados dados faltantes no Grupo 2, não sendo possível verificar como isso afetou as comparações em relação ao Grupo 1 e as análises de subgrupo realizadas (Grupos 3 e 4).
D6. Viés na medida dos desfechos	Tendo em vista que os desfechos foram coletados a partir de um questionário preenchido pelo participante, o risco de viés para esse domínio foi considerado grave.
D7. Viés na seleção dos resultados reportados	Domínio avaliado como risco de viés grave, diante da ausência de resultados referentes a algumas variáveis e comparações apresentadas na metodologia. Ademais, ao longo da discussão, os autores reconhecem e fazem referência a resultados não relatados no artigo.
Risco de viés global	O risco de viés global foi avaliado como grave diante das preocupações importantes presentes no estudo.

APÊNDICE 5. Códigos utilizados no tratamento dos dados de APAC de retocolite ulcerativa.

```
# INICIO
#instalar e chamar os pacotes
install.packages("tidyverse")
install.packages("read.dbc")

library(tidyverse)
library(read.dbc)

#leitura dos dados
dados = read.dbc("retocolite_2021.DBC")#dbc gerado no Tabwin com a seleção de
#apacs com códigos da categoria K51 da CID-10

#tratamentos dos dados
dados$UF_COD = substr(dados$AP_GESTAO,1,2)#cria coluna com código da UF
uf.ibge = read_csv2("uf_ibge.csv", col_types = "c")#importa arquivo com
#descrição de códigos de UF

dados = dados %>%
  left_join(uf.ibge, by = c("UF_COD" = "Código da UF"))#faz o join dos códigos
#de UF e seus descritores

mesalazina.db = dados %>%
  filter(AP_PRIPAL %in% c("0604010010", "0604010028", "0604010036"))#filtra os
#dados de apacs de uso de mesalazina

mesalazina.db <- mesalazina.db %>%
  mutate(medicamento = if_else(AP_PRIPAL == "0604010010", '400 mg',
    if_else(AP_PRIPAL == "0604010028", '500 mg',
      '800 mg')))#traduz os códigos dos

#procedimentos de mesalazina
#agrupamentos
pacientes.uf = mesalazina.db %>%
  group_by(Estado) %>%
  summarise(pacientes = n_distinct(AP_CNСПCН))%>%
  write_csv2("tabela_retocolite_n.csv")#agrupa o número de pacientes por UF

pacientes.med = mesalazina.db %>%
  group_by(medicamento) %>%
  summarise(pacientes = n_distinct(AP_CNСПCН))%>%
  write_csv2("tabela_retocolite_procedimentos_2021.csv")#agrupa o número de
#pacientes por apresentação de mesalazina

pacientes.cid = mesalazina.db %>%
  group_by(AP_CIDPRI) %>%
  summarise(pacientes = n_distinct(AP_CNСПCН))%>%
  write_csv2("tabela_retocolite_CID.csv")#agrupa o número de pacientes código
#da CID-10

#visualizações
ggplot(data=pacientes.med, aes(x=medicamento, y= pacientes)) +
  geom_bar(stat="identity", fill="steelblue")+
  ggtitle("Número de pacientes com retocolite ulcerativa em uso de mesalazina")
```

```
no SUS em 2019")+
geom_text(aes(label=paste(round(pacientes,2))), vjust=-0.25)+
theme(plot.title = element_text(hjust=0.5))+
labs(x = "Apresentação de mesalazina", y = "Número de pacientes")#gráfico
#do número de pacientes por apresentação de mesalazina

# Última atualização em: 22/07/2022 (ivanzricardo@gmail.com)
```

APÊNDICE 6. Quantidade de usuários no SUS, com idade maior que 18 anos, em uso mesalazina para o tratamento da retocolite ulcerativa, por apresentação do medicamento, no período de 2016 a 2021, Brasil.

MEDICAMENTO	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Mesalazina 1 g + diluente 100 ml (enema) - por dose	610	608	567	732	686	826
Mesalazina 1000 mg (por supositório)	5.064	5.205	5.045	6.467	6.960	8.270
Mesalazina 250 mg (por supositório)	3.465	2.197	2.243	2.476	2.563	2.867
Mesalazina 3 g + diluente 100 ml (enema) - por dose	340	431	265	305	315	131
Mesalazina 400 mg (por comprimido)	8.085	7.941	8.022	9.002	7.649	8.135
Mesalazina 500 mg (por comprimido)	11.065	10.846	10.258	11.779	11.747	13.206
Mesalazina 500 mg (por supositório)	2.573	3.021	2.741	2.877	3.065	3.916
Mesalazina 800 mg - por comprimido	14.618	17.495	17.893	19.558	21.017	24.246

Fonte: SABELS, 2022

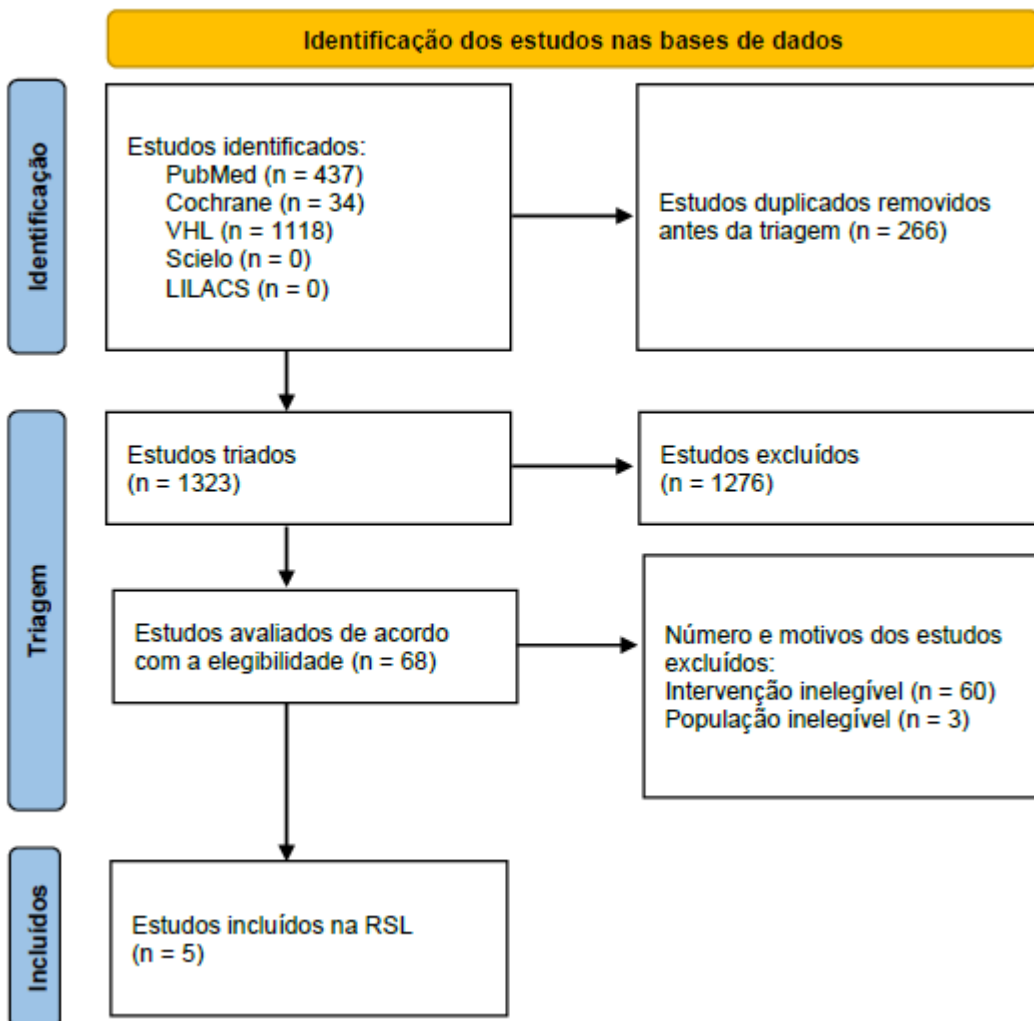
19. ANEXOS

ANEXO 1. Estratégias de busca elaboradas pelo demandante.

#1	Intervenção	(((mesalamine[MeSH Terms] OR mesalazine[Title/Abstract]) OR (5-aminosalicylic acid[Title/Abstract]) OR (5-ASA[Title/Abstract]) OR pentasa[Title/Abstract]) OR (prolonged-released[Title/Abstract] AND mesalazine[Title/Abstract]) OR ((delayed-action preparations[MeSH Terms] AND mesalamine[MeSH Terms])) OR ((delayed-action preparation*[Title/Abstract] OR prolonged-action preparation*[Title/Abstract]) AND mesalazine[Title/Abstract]))	5.575
#2	Patologia	((ulcerative colitis[Title/Abstract]) OR (ulcerative colitis[MeSH Terms])) OR (ulcerative[Title/Abstract] AND colitis[Title/Abstract])	53.452
#3	Perspectivas do paciente	((patient preference[MeSH Terms]) OR (choice behavior[MeSH Terms]) OR (patient experience[Title/Abstract]) OR (patient expectation[Title/Abstract]) OR (patient satisfaction[MeSH Terms]) OR (patient perspectives[Title/Abstract]) OR (patient values[Title/Abstract]) OR (Medication Adherence[Mesh]) OR (Treatment Adherence and Compliance[Mesh]))	329.833
Eficácia e Segurança #1 AND #2 + filtros: <i>estudos randomizados e revisão sistemática</i>		(((((((mesalamine[MeSH Terms] OR mesalazine[Title/Abstract]) OR (5-aminosalicylic acid[Title/Abstract]) OR (5-ASA[Title/Abstract]) OR pentasa[Title/Abstract]) OR (prolonged-released[Title/Abstract] AND mesalazine[Title/Abstract]) OR ((delayed-action preparations[MeSH Terms] AND mesalamine[MeSH Terms])) OR ((delayed-action preparation*[Title/Abstract] OR prolonged-action preparation*[Title/Abstract]) AND mesalazine[Title/Abstract]) AND (((ulcerative colitis[Title/Abstract]) OR (ulcerative colitis[MeSH Terms])) OR (ulcerative[Title/Abstract] AND colitis[Title/Abstract])) AND ((random* OR systematic[sb])) (adult OR adults)	329
Adesão ao tratamento (satisfação, preferências e aceitabilidade) #1 AND #2 AND #3		(((((((((((mesalamine[MeSH Terms] OR mesalazine[Title/Abstract]) OR (5-aminosalicylic acid[Title/Abstract]) OR (5-ASA[Title/Abstract]) OR pentasa[Title/Abstract]) OR (prolonged-released[Title/Abstract] AND mesalazine[Title/Abstract]) OR ((delayed-action preparations[MeSH Terms] AND mesalamine[MeSH Terms])) OR ((delayed-action preparation*[Title/Abstract] OR prolonged-action preparation*[Title/Abstract]) AND mesalazine[Title/Abstract]) AND (((ulcerative colitis[Title/Abstract]) OR (ulcerative colitis[MeSH Terms])) OR (ulcerative[Title/Abstract] AND colitis[Title/Abstract])) AND (((patient preference[MeSH Terms]) OR (choice behavior[MeSH Terms]) OR (patient experience[Title/Abstract]) OR (patient expectation[Title/Abstract]) OR (patient satisfaction[MeSH Terms]) OR (patient perspectives[Title/Abstract]) OR (patient values[Title/Abstract]) OR (Medication Adherence[Mesh]) OR (Treatment Adherence and Compliance[Mesh])) AND (adult OR adults)	108

Fonte: Dossiê do demandante.

ANEXO 2. Fluxograma da seleção dos estudos, reproduzido a partir do dossiê do demandante.



Fonte: Dossiê do demandante.

ANEXO 3. Parâmetros utilizados na AIO do demandante.

Parâmetros	Valor	Fonte
Prevalência de retocolite ulcerativa no Brasil	0,06%	Quaresma et al., 2021 (14)
Incidência de retocolite ulcerativa no Brasil	0,007%	Quaresma et al., 2021 (14)
Proporção de retocolite ulcerativa leve a moderada	62,20%	Martins, 2018 (82)
População Adulta Estimada (2021)	153.748.413	IBGE, 2021 (85)
População Brasileira Estimada (2021)	214.828.540	IBGE, 2021 (85)
População SUS exclusiva	77,84%	ANS, 2021 (86)

Fonte: Dossiê do demandante.

ANEXO 4. População elegível ao tratamento com mesalazina conforme a AIO do demandante.

Parâmetros	2022	2023	2024	2025	2026	2027
População Brasileira Estimada	214.828.540	216.284.269	217.684.462	219.029.093	220.316.530	221.545.234
População Adulta Estimada	153.748.413	154.790.249	155.792.338	156.754.663	157.676.056	158.555.414
Número estimado de adultos diagnosticados com RCU por ano	8.245	8.301	8.355	8.407	8.456	8.503
Número estimado de pacientes com RCU leve a moderada -prevalência	59.189	-	-	-	-	-
Número estimado de pacientes com RCU leve a moderada - incidência	-	5.163	5.197	5.229	5.260	5.289
População total elegível ao ano	-	64.352	69.549	74.778	80.038	85.327

Fonte: Dossiê do demandante.

ANEXO 5. Taxa de difusão das tecnologias no cenário de referência utilizado pelo demandante.

Medicamento	Ano					
	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Mesalazina 400 mg	15%	15%	15%	15%	15%	15%
Mesalazina 500 mg liberação prolongada	34%	34%	34%	34%	34%	34%
Mesalazina 800 mg	51%	51%	51%	51%	51%	51%
Mesalazina 2 g sachê lib. Prol.	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: Dossiê do demandante.

ANEXO 6. Taxa de difusão das tecnologias no cenário alternativo utilizado pelo demandante.

Medicamento	Ano					
	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Mesalazina 400 mg	15%	15%	15%	15%	15%	15%
Mesalazina 500 mg liberação prolongada	34%	30%	25%	20%	15%	10%
Mesalazina 800 mg	51%	51%	51%	51%	51%	51%
Mesalazina 2 g sachê lib. Prol.	0%	4%	9%	14%	19%	24%

Fonte: Dossiê do demandante.

ANEXO 7. Impacto orçamentário ano a ano segundo estimativa epidemiológica apresentada pelo demandante.

Ano	Cenário Base	Cenário Proposto	Impacto Orçamentário
2023	R\$150.960.449,08	R\$144.138.622,76	-R\$6.821.826,31
2024	R\$163.151.265,35	R\$155.089.921,19	-R\$8.061.344,16
2025	R\$175.417.383,96	R\$165.415.990,88	-R\$10.001.393,09
2026	R\$187.755.601,93	R\$175.105.809,16	-R\$12.649.792,76
2027	R\$198.374.961,10	R\$182.361.164,39	-R\$16.013.796,71
TOTAL	R\$875.659.661,42	R\$822.111.508,39	-R\$53.548.153,02

Fonte: Dossiê do demandante.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE **136**