

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Experiência ou Opinião - Canaquinumabe para Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
09/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, Não dispomos de outra droga com eficiência comparada para o tratamento da doença quando refratária ao tocilizumabe que é o biológico liberado pelo pcdt</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Uso eficiente de canaquinumabe na artrite idiopática juvenil sistema refratária inclusive ao tocilizumabe e nas doenças inflamatórias monogênicas medianas pela interleucina 1., Positivo: Canaquinumabe é eficiente para a doença, infusão 1 vez por mês e com poucos efeitos adversos , Negativo: Alto custo devendo ser restrito a opção de total refratariedade as outras opções terapêuticas</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Corticoide, metotrexate, biológicos anti-TNF e tocilizumabe , Positivo: Corticoide deve ser usado por curto tempo e é útil no controle rápido dos sintomas agudos como febre e serosite. Metotrexate e anti-TNF pode controlar os casos que evoluem apenas com persistência da artrite. Tocilizumabe é eficaz em boa parte dos casos com controle das manifestações sistêmicas articulares. Canaquinumabe é a drogável é melhor direcionada como terapia alvo para a principal citocina envolvida nesta doença., Negativo: Corticoide deve ser usado por curto tempo pelos efeitos colaterais graves ocasionamos no uso crônico na infância. Metotrexate e anti-TNF pouca ação nos casos com manifestações sistêmicas persistentes como febre, rash e serosite. Tocilizumabe é eficaz em boa parte dos casos mas há casos refratários e pode cursar com neutropenia impedindo a manutenção do seu uso. Canaquinumabe tem alto custo.</p>
13/09/2019	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, É de extrema importância ter todas as opções de tratamento para uma doença de tão difícil controle e de tantas consequências para a qualidade de vida do paciente. Há estudos e indicação em bula favorecendo a incorporação</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p>
13/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, escolha após falha do tocilizumabe ou efeitos adversos</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: canakinumabe,, Positivo: resposta da artrite e rash , Negativo: infecção</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: adalimumabe tocilizumabe etanercept , Positivo: resposta artrite febre e provas de fase aguda rash , Negativo: infecções</p>
12/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Concordo parcialmente da recomendação preliminar, Entendo que o custo atual desta medicação inviabiliza sua utilização no âmbito público, porém sugiro que sejam tentadas negociações com os fabricantes para redução de custo</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Corticóide, AINH, Metotrexate, Tocilizumabe, Etanercepte, Adalimumabe, Positivo: Controle e remissão da doença em alguns casos, Negativo: Distúrbios GI, hipertensão, infecção</p>
12/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, O canaquinumabe é um tratamento comprovadamente eficaz e necessário para o tratamento de muitos pacientes com artrite idiopática juvenil</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Canaquinumabe , Positivo: Boa resposta no controle da inflamação com diminuição da progressão radiológica , Negativo: Dificuldade de acesso pelo alto custo</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Adalimumabe, etanercept, metotrexate, leflunomida , Positivo: eficiente , Negativo: Falha do tratamento em alguns casos</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
11/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, A artrite idiopática juvenil sistêmica é uma doença com particularidades que a distinguem das demais artrites, com processo inflamatório sistêmico difuso, mediado por IL-1 e IL-6 principalmente. Portanto, tanto as evidências científicas mostram, como a experiência no Brasil, EUA e Europa, que o uso de anti-IL1, como o Canaquinumabe é o medicamento indicado nestas situações.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Anti-TNF, como o ADALIMUMABE, ETANERCEPT, Positivo: CONTROLE DA ARTRITIDIFÍCIL CONTROLE DA FEBRE E SINTOMAS CONSTITUCIONAIS DE PROSTRACÃO E SÍNDROME CONSUMPTIVA, Negativo: AUMENTO DO RISCO DE INFECÇÕES, PRINCIPALMENTE TUBERCULOSE</p>
10/09/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, Discordo porque é um medicamento eficaz para os pacientes com AIJs.</p> <p>2ª - Sim, como cuidador ou responsável, Qual: Canaquinumabe - Ilaris, Positivo: Minha neta utiliza o medicamento há quase 24 meses e fora muitos os benefícios, na verdade desde o terceiro mês os sintomas desapareceram. Ela sentia muitas dores e limitações para andar e movimentar os braços. Tinha muita febre e eczemas no corpo todo e muita coceira., Negativo: Tocilizumabe: choque anafilático. Metotrexito e indometacina - úlcera duodenal</p> <p>3ª - Sim, como cuidador ou responsável, Qual: Indometacina, metotrexito, tocilizumabe, Positivo: A paciente não apresentou nenhuma melhora com nenhum dos medicamentos (somente a febre cedeu um pouco com a indometacina), Negativo: Indometacina e metotrexito desenvolveu uma úlcera duodenal com sangramento tendo que transfundir sangue por 2 vezes. Tocilizumabe teve choque anafilático, tendo que ficar na UTI.</p>
10/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar,</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p>
01/09/2019	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar,</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p>
09/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, Provavelmente estão vendo a AIJ como uma parte da AR do adulto. Isso não é uma verdade, são doenças diferentes, que deveriam ter tratamentos diferentes. E muitos pacientes tem resposta a IL1 e não responderam a IL6 (tocilizumab). Temos espectros diferentes de doença, e necessitamos de ter um arsenal diferente de tratamentos para os nossos pacientes pediátricos.</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Com o canaquinumabe q está em questão., Positivo: Tive 3 pacientes q estavam em atividade de doença a anos, com febre persistente e incapacidade funcional importante com excelente resposta e melhora principalmente do quadro sistêmico já após a primeira aplicação., Negativo: Meus pacientes não tiveram efeitos colaterais significativos</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Anti tnf, anti il6, metotrexate, corticoide, sinto-inflamatórios, Positivo: As medicações visam controle de doença. Como temos uma grande variedade de manifestações tem pacientes q tem melhor resposta com uns do que com outros. Como um professor já dizia o tratamento as vezes é como uma escada, temos q ir subindo os degraus, claro q quanto menos medicações fizermos melhor, mas tem pacientes q não respondem ao tratamento inicial e precisa de outros agentes mediadores, Negativo: Qq efeito colateral é ruim, e temos varios descritos em todas essas medicações, mas os efeitos da doença principalmente a sistêmica podem ser devastadores, então sempre temos q avaliar risco benefício e pesar sempre para o benefício, mesmo q as vezes tenhamos q monitorar os possíveis efeitos colaterais.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
14/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, A artrite idiopática juvenil (AIJ; CID M08.0) é a causa mais frequente de artrite crônica na infância e adolescência. Pode ser causa de graves morbidades, e também pode levar ao óbito principalmente quando o subtipo de AIJ que a criança apresenta é o subtipo sistêmico. A AIJ sistêmica representa cerca de 20% dos casos de AIJ, tem comprometimento não apenas articular, mas de vários órgãos como coração, pulmões, fígado, baço e linfonodos, além de cursar com manchas pelo corpo e febre muito alta, geralmente acima de 40oC. Necessita de tratamento muito rapidamente pois, dentre as suas complicações, podemos destacar a Síndrome de Ativação Macrofágica, que cursa com hepatopatia, encefalopatia e distúrbios de coagulação, frequentemente levando ao óbito. Para tratar a AIJ, até recentemente utilizávamos corticosteroides (muitos eventos adversos para a criança, não tem ação sobre a remissão da doença), antiinflamatórios não hormonais (para sintomas, não leva ao controle da doença) e drogas modificadoras da doença como o metotrexate, que não têm controle total sobre a atividade desta grave enfermidade. Baseados na fisiopatologia da AIJ sistêmica, sabemos que as principais citocinas envolvidas nesta enfermidade são as interleucinas (IL) 1 e 6. A IL-1, na cascata da inflamação, leva ao aumento da IL-6 e de outras citocinas e, assim, deveria ser o principal alvo do tratamento. Dispomos, no Brasil, tanto de anti IL-1 como anti IL-6. O tocilizumabe, agente anti IL-6, já é liberado para o tratamento da AIJ sistêmica e consta do PCDT. O canaquinumabe, única droga anti IL-1 liberada pela Anvisa no Brasil, também é disponível no Brasil, mas não consta do PCDT e, portanto, não podemos utilizá-la pela rede de medicamentos especiais. Além da vantagem de estarmos controlando “o mal pela raiz”, como explicado acima em relação ao fato da IL-1 ser a causa do aumento de várias interleucinas, há muitos pacientes refratários à anti IL-6, ou seja, não respondem a esta medicação e necessitariam da anti IL-1 para controle de atividade da doença e diminuição do risco de morte pela mesma. Eu participei dos ensaios clínicos para aprovação do canaquinumabe no Brasil e posso dizer que é uma medicação fantástica. Eu vi pelo menos dois pacientes chegarem em cadeira de rodas, sem se locomoverem sozinhos há meses, começaram a andar e correr (sim, correr!!!) 24h após terem recebido a infusão da droga. Desta forma, venho solicitar a incorporação do canaquinumabe para o tratamento da AIJ sistêmica pois, desta maneira, estaremos contribuindo para um melhor prognóstico destas crianças e adolescentes.ReferênciasRuperto N et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathicarthritis. N Engl J Med. 2012 Dec 20;367(25):2396-406.Ravelli A, Magni-Manzoni S, Pistorio A, et al. Preliminary diagnostic guidelines for macrophage activation syndrome complicating systemic juvenile idiopathic arthritis. J Pediatr. 2005;146:598–604.</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: CANAQUINUMABE, Positivo: Causa uma melhora muito rápida nos pacientes, tanto do quadro articular como das manifestações sistêmicas. Diminuiu em muito o risco de mortalidade destes pacientes. Eu participei dos ensaios clínicos para aprovação do canaquinumabe no Brasil e posso dizer que é uma medicação fantástica. Eu vi pelo menos dois pacientes chegarem em cadeira de rodas, sem se locomoverem sozinhos há meses, começaram a andar e correr (sim, correr!!!) 24h após terem recebido a infusão da droga. , Negativo: Não houve nenhum efeito negativo.</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Tocilizumabe, Positivo: Pacientes apresentam resposta muito boa ao mesmo., Negativo: Podem parar de responder ou não responder totalmente ao este medicamento.</p>
07/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar,</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p>
06/09/2019	Interessado no tema	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar,</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
04/09/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, 2ª - Não 3ª - Não
04/09/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, 2ª - Não 3ª - Não
04/09/2019	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, 2ª - Não 3ª - Não
03/09/2019	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, O canaquinumabe pode mudar a vida das crianças com esta doença, por isso deve ser incorporado. 2ª - Não 3ª - Não
01/09/2019	Interessado no tema	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, 2ª - Não 3ª - Não

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
09/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar, O canaquimabe age na cadeia inflamatória numa fase inicial, anterior ao tocilizumabe. A Artrite Idiopática Juvenil, anteriormente denominada Artrite Reumatóide Juvenil é uma patologia totalmente diferente da Artrite Reumatóide do adulto, pois quando desencadeada é a imunidade inata, através da IL1, que age gerando uma atividade inflamatória intensa. Não significa que todos os pacientes irão necessitar o anti IL1, mas, quando falharem os antiinflamatórios, hormonais e não hormonais, o metotrexato, ou mesmo o tocilizumabe, a indicação é o Anti IL1. Ressalvo que também temos que observar as janelas de oportunidade no tratamento, pois, dependendo da atividade do quadro, havendo demora o paciente pode vir a ter sequelas irreparáveis.</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Canaquimabe e Tocilizumabe. Etanercepte, Adalimumabe, Abatacepte, Infliximabe. Metotrexat, Azatioprina, Ciclosporina, Colchicina, Talidomida, Imunoglobulina, Sulfassalazina. Antiinflamatórios hormonais e não hormonais, Positivo: Observei a excelente resposta clínica do canaquimabe em paciente com Síndrome CINCA, uma doença genética com elevados e persistentes níveis séricos de IL1. A Artrite Idiopática Juvenil, forma sistêmica também é mediada por IL1, e que às vezes vai necessitar de terapêutica específica. O tocilizumabe é também uma boa opção com bons resultados, não em 100% dos pacientes., Negativo: O grande inconveniente do canaquimabe é o preço, mas, em havendo um algoritmo, onde o mesmo seja usado com critérios rígidos, associado a evidência de não eficácia dos anteriores, julgo o canaquimabe um medicamento primordial.</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Antiinflamatórios não hormonais, corticosteróides, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, talidomida, abatacepte, ciclofosfamida, belimumabe, adalimumabe, etanercepte. Sulfassalazina, Imunoglobulina EV., Positivo: O conhecimento da imunologia das doenças autoimunes, ou antiinflamatórias, é maior a cada dia, mas a compreensão que tenho é de que cada indivíduo, frente a diferentes estímulos imunogênicos, tem, diferentes respostas, e nelas estão envolvidos muitos outros fatores. Há pacientes em que um antiinflamatório não hormonal foi suficiente para controlar a atividade inflamatória, mas há outros em que, apesar de ter utilizado todos os medicamentos disponíveis, exceto o canaquimabe, o desfecho do paciente foi trágico., Negativo: O pior efeito de todos os medicamentos, salvo os efeitos colaterais conhecidos, foi a ineficácia, o que acarretou em sério dano para o paciente. O canaquimabe é um importante opção terapêutica que não deve ser posta de lado.</p>
15/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, A recomendação de NEGAR a possibilidade de tratamento adequado a pacientes que não responderam ou apresentaram graves efeitos adversos a glicocorticóides e a drogas anti-IL 6 não é justa. A AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas ativas é doença grave, incapacitante e potencialmente fatal. O canaquimabe é a única droga anti-IL1 comercializada no Brasil, foi aprovada pela ANVISA para AIJ sistêmica. As crianças não deveriam ser prejudicadas ao não receberem o tratamento correto. Negociações para reduzir o preço deste medicamento foram tentativas do Canadá e da Austrália e esta deve ser a conduta do Brasil.</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Canaquimabe (Ilaris), Positivo: Rápida remissão dos sintomas sistêmicos em pacientes com AIJ, melhorando a qualidade de vida pode ser alcançada em muitos pacientes. Melhora também deve ser valorizada pois diminui a morbidade., Negativo: Todo medicamento biológico pode facilitar infecções e medidas preventivas sempre são tomadas antes das prescrições. É importante que drogas tão caras sejam prescritas por médicos especialistas em Reumatologia ou Reumatologia Pediátrica que saibam acompanhar adequadamente a resposta terapêutica</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: canaquimabe, Positivo: Remissão clínica sustentada em paciente não responsivo a 6 biológicos., Negativo: Alguns pacientes não respondem ao canaquimabe. Estes parecem não responsivos a nenhum biológico e nestes casos, a falta de resposta deve levar a suspensão do medicamento.</p>
16/09/2019	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, Atualmente tanto o tocilizumabe (anti-IL-6) quanto o canaquimabe (anti-IL-1) estão aprovados para uso na AIJ sistêmica, pelas duas mais relevantes agências reguladoras que seguem padrões internacionais de qualidade: "Food and Drug Administration (FDA)" e "European Medicine Agency (EMA)".</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: tocilizumabe, Positivo: excelente ação em AIJ SISTEMICA, Negativo: Alguns casos não responderam.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
16/09/2019	Sociedade médica	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, 2ª - Não 3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Tocilizumabe/Glicocorticoides, Positivo: Tocilizumabe: ação nos casos não responsáveis ao corticoides, Negativo: Tocilizumabe: alguns casos com pouca resposta

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
16/09/2019	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, Evidências clínicas Considerando os aspectos do relatório de recomendação indicados a seguir (evidência clínica, avaliação econômica, impacto orçamentário e recomendação inicial da Conitec), especifique sua contribuição. Minha contribuição é como reumatologista pediatra, chefe de serviço de um dos maiores centros desta especialidade no Brasil e membro atuante em sociedades médicas brasileiras e estaduais de REUMATOLOGIA e de PEDIATRIA. Além disso participei de vários estudos randomizados internacionais que contribuíram para o melhor manejo desta doença, sempre com o objetivo de alcançar a remissão e melhorar a qualidade de vida destas pacientes. O relatório explica bem que a AIJ é um conjunto de doenças que cursam com artrite crônica mas também têm manifestações extra-articulares que ajudam na diferenciação dos 7 subtipos de AIJ. O subtipo sistêmico é o mais grave e com mortalidade de 10%. Entretanto, nem todos casos têm a mesma gravidade. Antes da introdução dos biológicos no tratamento da AIJ era possível observar remissão clínica sustentada após o uso exclusivo de glicocorticoide em metade dos casos. As diretrizes de tratamento da AIJ sistêmica de diversos países atualmente subdividem as indicações terapêuticas baseadas na presença ou não de manifestações sistêmicas, onde a febre é o principal indicativo de gravidade e também alerta para o risco de desenvolver Síndrome de Ativação Macrofágica que é fatal em 10% dos casos. Evidências clínicas com uso de biológicos na AIJ sistêmica Existem 2 tipos de tratamento com drogas biológicas para casos de AIJ sistêmica não responsiva a glicocorticoides, um para AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas ativas e outro para AIJ sistêmica sem manifestações sistêmicas ativas. A leitura dos artigos avaliando a eficácia das drogas devem levar estas diferenças em consideração. Os dois biológicos indicados na AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas ativas atuam inibindo 2 citocinas que se encontram muito aumentadas: IL 6 e IL 11 . Nos estudos apresentados no relatório, anti-IL 6 é uma droga eficaz na AIJ sistêmica tanto para as manifestações sistêmicas quanto articulares. A anti-IL 1 teria sua indicação para as manifestações sistêmicas que não responderam aos glicocorticoide. No Brasil dispomos de anti-IL 6 para o tratamento de AIJ sistêmica e isso reduziu bastante a morbidade de crianças com AIJ sistêmica não responsiva ao glicocorticoide. Nenhuma droga tem 100% de eficácia e nos casos de falha com anti-IL6 será necessário oferecer a única droga anti-IL1 disponível no Brasil, aprovada pela ANVISA e com eficácia comprovada: canakinumabe. Os países citados e que não adotaram o canakinumabe como droga de primeira linha, dispõem e indicam o anakinra, uma outra droga anti-IL1 (uso subcutâneo diário) com preço inferior ao canakinumabe e por isso só consideraram o canakinumabe em casos não responsivos. A literatura conta com várias referências sobre a importância de se introduzir precocemente biológicos no tratamento de AIJ sistêmica, oferecendo uma janela de oportunidade capaz de controlar a doença, reduzir a morbidade e evitar os efeitos adversos frequentes neste grupo de pacientes : parada do crescimento, osteoporose, necrose avascular do osso e necessidade posterior de artroplastia, catarata, entre outros. Tendo em vista o alto custo do canakinumabe, considero que no Brasil, por não dispormos de anakinra, o tocilizumabe (droga anti-IL 6) poderia ser a droga inicial no tratamento de crianças brasileiras já que o custo do canakinumabe é 22 vezes superior. Entretanto, há pacientes que não respondem ao tocilizumabe e precisam de uma oportunidade de controle da doença, oferecida por drogas anti-IL1, no caso do Brasil, a única disponível é o canakinumabe. Não existem ensaios clínicos comparando tocilizumabe com canakinumabe. Além disso, comparações também não se aplicariam já que os estudos com tocilizumabe não separaram os pacientes com e sem manifestações sistêmicas ativas, como foram os estudos com canakinumabe. Eficácia O Brasil participou dos ensaios clínicos de AIJ sistêmica com tocilizumabe e com canakinumabe e tivemos a oportunidade de observar crianças que não haviam respondido ao tocilizumabe, responderem ao canakinumabe, justificando nosso interesse, como reumatologistas pediatras em prescrevermos drogas anti-IL 1 em casos não responsivos ao tocilizumabe 2.O ACR 30 (mais correto seria ACR Ped) inclui 6 itens de avaliação e difere do ACR usado em adultos . Foi proposto e validado em 1998 para avaliar a resposta terapêutica em estudo com MTX na era pré-biológicos. As 6 variáveis analisadas incluem: (1) avaliação global do médico sobre a atividade global da doença; (2) avaliação global do bem estar pelos pais ou paciente (dependendo da idade); (3) capacidade funcional; (4) número de articulações com artrite ativa; número de articulações com limitação de movimentos;; (5) valor da velocidade de hemossedimentação. Nesta avaliação não foram incluídas as manifestações sistêmicas da AIJ que justificam a indicação de drogas anti-IL 1 e anti-IL 6 e devem ser analisadas com cuidado. Neste índice , ACR Ped 30, a melhora significa apenas uma redução de 305 dos valores basais de 3 das 6 variáveis desde que nenhuma tenha piorado mais de 30% 3.O estudo de fase II de canakinumabe (Ruperto 2012)2 e de fase III (Ruperto, 2012)4 demonstram a eficácia nas manifestações sistêmicas na AIJ ativa. São estudos importantes já que são os primeiros a dividir pacientes com e sem manifestações sistêmicas ativas. A possibilidade de redução e retirada de glicocorticoide foi demonstrada nestes estudos e é outro dado que deve ser valorizado como resposta favorável por causa da grande morbidade que esta droga determina. O estudo de Otten foi publicado em 2013, apenas um ano após a demonstração de eficácia de canakinumabe. Analisa o uso de biológicos em todos subtipos de AIJ e conclui que não é possível</p>

comparar resultados de eficácia destas drogas, recomendando estudos head-to-head que permitam realmente fazer estas comparações 5. A revisão sistemática de literatura (Tarp, S, 2016) analisou diversas drogas usadas na AIJ sistêmica: anakinra (anti-IL1), tocilizumabe (anti-IL6) e canakinumabe (anti-IL1) versus riloncept e placebo. A conclusão foi de existir evidência empírica de que canakinumabe e tocilizumabe são mais eficazes que o riloncept (anti-IL 1, mais caro que o canakinumabe e também não comercializado no Brasil). Quanto aos riscos, as drogas analisadas mostraram resultados comparáveis a curto prazo 6. Apesar do estudo do canakinumabe ter sido publicado em 2012 4, as diretrizes americanas revisadas no ano seguinte e que já tratam de modo diferenciado a AIJ sistêmica, reconhecem e consideraram o canakinumabe nos fluxogramas de tratamento. Entretanto, o anakinra (também com ação anti-IL 1) continua como primeiro biológico a ser prescrito enquanto o canakinumabe e tocilizumabe entram como segunda opção 7. Provavelmente, a experiência anterior com a eficácia de droga anti-IL 1 (anakinra) na AIJ sistêmica foi suficiente para mantê-la como droga inicial mesmo sem um ensaio clínico randomizado que possa ter norteado esta indicação. Outras justificativas dessa preferência poderiam estar ligadas a farmacoeconomia pois o preço do anakinra é bem inferior, comparável a anti-TNF alfa. Efeitos adversos Todas drogas apresentam efeitos adversos e não foi demonstrado que o canakinumabe apresenta mais efeitos adversos (ou mais sérios) do que outros biológicos usados na AIJ. Os efeitos adversos relatados foram relacionados a febre relacionada a infecções ou a recidivas de manifestações sistêmicas da AIJ. Não houve relatos de casos fatais, anafilaxia ou neoplasias em crianças usando canakinumabe 4,8. Infecções – Biológicos são drogas que inibem o sistema imunológico e infecções podem surgir mais frequentemente. Deve-se levar em conta que muitos destes pacientes com AIJ sistêmica estavam também em uso de glicocorticoides, drogas muito mais importantes que os biológicos na facilitação de infecções. Neoplasias- É importante notar que nas referências citadas no documento (relatório) não há casos fatais nem relatos de malignidades em crianças. Síndrome de ativação macrófaga – O grupo placebo e o grupo usando canakinumabe apresentavam manifestações sistêmicas e isso demonstra maior risco de evolução com síndrome de ativação macrófaga. Ambos grupos apresentaram esta complicação, demonstrando apenas que não era um efeito adverso relacionado a droga e sim que a droga não era capaz de inibir o aparecimento da síndrome. 9 Avaliação econômica Avaliação econômica e impacto orçamentário Reconheço que o preço do canakinumabe representa um argumento válido pois não desconhecemos a atual situação econômica do país mas devemos estar atentos aos cuidados dispensados à população que necessita de tratamento apropriado capaz de reduzir a morbidade e mortalidade. Felizmente a AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas e que não responderam aos glicocorticoide estaria em torno de 5-7,5% mas mesmo assim o custo não deve ser negligenciado, assim como não foi em outros países que conseguiram negociar com sucesso, reduções substanciais de valores de drogas biológicas usadas em outros tipos de artrite idiopática juvenil. Este foi o argumento do Canadá e da Austrália e pode ser também utilizado pelo Brasil, interessado em promover saúde. Naqueles países, o anakinra é comercializado mas isso não ocorre no Brasil. Considero que a CONITEC deveria negociar preços compatíveis com o orçamento do Brasil, competitivos e equiparáveis aos do tocilizumabe - pois isso atenderia aos nossos interesses (das crianças e das famílias). Se houvesse uma equiparação com os valores de tocilizumabe, as 2 drogas poderiam ser indicadas indistintamente assim que o paciente fosse julgado pouco responsivo ao glicocorticoide, aproveitando a janela de oportunidade de se obter a remissão pronta dos sintomas em uma parcela importante das crianças. 10, 11 Impacto orçamentário Deve-se considerar que uma minoria de pacientes precisará de drogas anti-IL 1 (apenas canakinumabe no Brasil). AIJ sistêmica representa 10-15% das AIJ, mas a metade (50%) responde aos glicocorticoides, entrando em remissão sem sequelas. A outra metade terá um curso polícíclico ou crônico, alguns persistindo com manifestações sistêmicas ativas enquanto outros evoluem após um certo período sem manifestações sistêmicas, apenas poliartrite como se fosse uma AIJ poliarticular. Se considerarmos estes dados, e a necessidade de biológico anti-IL 1 seria necessária apenas em pacientes de curso crônico ou polícíclico que não respondeu ou ficaram dependentes de glicocorticoide e todas as sequelas que podem resultar com uso crônico destas drogas. Ainda teríamos a opção de iniciar o anti-IL6 como biológico de primeira linha, diminuindo a necessidade de anti-IL1. Não tenho dados para comprovar mas na minha experiência, estes pacientes que persistem com manifestações sistêmicas representam cerca de 10% das AIJ sistêmica (isto é, 1,55 das AIJ). Levando-se em conta estes dados e a possibilidade de retirar a droga anti-IL 1 quando as manifestações sistêmicas não estiverem mais presentes, isso não impactará o orçamento do modo que foi apresentado no documento. Referências 1- Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017 Aug;31(4):505-5162- Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, Bader-Meunier B, Vastert SJ, Nosedà E, D'Ambrosio D, Lecot J, Chakraborty A, Martini A, Chioato A; Paediatric Rheumatology International Clinical Trials Organisation. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
		<p>idiopathic arthritis with active systemic features. <i>Arthritis Rheum.</i> 2012 Feb;64(2):557-673- Ruperto N, Ravelli A, Falcini F, Lepore L, De Sanctis R, Zulian F, Buoncompagni A, Sardella ML, Strano C, Alessio M, Viola S, Martini A. performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate <i>Ann Rheum Dis.</i> 1998 Jan;57(1):38-41.4- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulfraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>NEJM</i> 2012;367(25):2396-406.5- Otten MH, Anink J, Spronk S, Van Suijlekom-Smit LWA. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review using indirect comparisons. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2013;72(11):1806-12.6- Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015;74:391-2.7- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK; American College of Rheumatology. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. <i>Arthritis Care Res (Hoboken).</i> 2013 Oct; 65(10): 1551–1563. 8- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulfraat NM, Horneff G, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. <i>Annals of the rheumatic diseases.</i> 2018;77(12):1710-9. 9- Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Leon K, Lheritier K, Abrams K. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2016 Jan;68(1):218-2810- Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. <i>Arthritis Rheum.</i> 2011;63(2):545–555.11- Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014 Jun;66(6):1405-13.12- Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2014;66(4):1034–1043</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Prednisona/Metotrexato, Positivo: Resolução do processo inflamatório, Negativo: obesidade, catarata, glaucoma</p>
16/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, Trata-se de uma alternativa para o tratamento de casos refratários às medicações usuais, com excelente resposta nos casos que eu vi usarem a medicação. Sou médico em uma Universidade e participamos de protocolo clínico internacional para avaliação da medicação em questão. Pacientes entraram em remissão clínica após o uso, com melhora impressionante nas primeiras 24 horas após receberem a medicação.</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Canakinumabe., Positivo: Melhora em todos os indicadores, clínicos e laboratoriais, questionários de qualidade de vida, CHAQ, VAS do paciente e do médico, número de articulações acometidas, febre, e exames laboratoriais (atividade inflamatória), Negativo: Não houve efeitos colaterais significativos nos pacientes que acompanhei.</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Anti-inflamatórios não-hormonais, DMARDs, Metotrexate, Corticóide, Anti-TNFs, Tocilizumabe, Abatacepte, entre outros., Positivo: Cada medicação tem um espectro diferente dependendo do paciente, com respostas individualizadas. Vi resposta adequada a todas as medicações em alguns pacientes. Mas também acompanhei pacientes refratários a todas essas medicações., Negativo: Efeitos colaterais variáveis, dependendo da medicação. Falta de resposta clínica, anafilaxia, broncoespasmo. Dependendo da medicação e do paciente.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
16/09/2019	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, Experiência e Opinião da Comissão de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) sobre canaquinumabe Comissão de Reumatologia Pediátrica da SBP • CLOVIS ARTUR ALMEIDA DA SILVA (presidente) – SP, sem conflitos de interesse • MARIA ODETE ESTEVES HILARIO (secretária) – RS, sem conflitos de interesse • DIRCEU SOLÉ (Diretor Científico) – SP, sem conflitos de interesse • ADRIANA RODRIGUES FONSECA – RJ, sem conflitos de interesse • CLAUDIA SAAD MAGALHÃES – SP, sem conflitos de interesse • FLAVIO ROBERTO SZTAJNBOK – RJ, sem conflitos de interesse • MARGARIDA DE FÁTIMA F. CARVALHO – PR, sem conflitos de interesse • PAULO ROBERTO STOCCO ROMANELLI – SP, sem conflitos de interesse A Comissão de Reumatologia Pediátrica da SBP reitera a importância da incorporação do medicamento canaquinumabe no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)” da artrite idiopática juvenil (AIJ), subtipo sistêmico, para uso na prática clínica, particularmente naqueles casos refratários aos anti-inflamatórios não hormonais, glicocorticóides e tocilizumabe. A AIJ sistêmica é uma doença órfã em termos de terapêutica, pois o único tratamento não biológico eficaz são os glicocorticóides, que têm eventos adversos graves na infância e adolescência a curto, médio e longo prazo, tais como: retardo no crescimento, catarata, glaucoma, atraso puberal e osteoporose. Os agentes biológicos inibidores de IL-6 e IL-1 revolucionaram o tratamento, melhoraram a qualidade de vida relacionada à saúde e reduziram a morbi-mortalidade de pacientes com AIJ sistêmica, particularmente naqueles com atividade sistêmica predominante (febre persistente, exantema reumatoide, pericardite, pleurite, hepatoesplenomegalia, adenomegalia, anemia persistente e/ou plaquetose), em que todas as terapias anti-TNF são ineficazes. Atualmente tanto o tocilizumabe (anti-IL-6) quanto o canaquinumabe (anti-IL-1) estão aprovados para uso na AIJ sistêmica, pelas duas mais relevantes agências reguladoras que seguem padrões internacionais de qualidade: “Food and Drug Administration (FDA)” e “European Medicine Agency (EMA)”. Tocilizumabe, um agente anti-IL-6, foi estudado em pacientes com AIJ sistêmica, com eficácia adequada e perfil de segurança aceitável. Além disto, canaquinumabe, um agente anti-IL-1, foi também estudado em pacientes com AIJ sistêmica com febre persistente em um estudo randomizado placebo-controlado e também demonstrou eficácia adequada e segurança aceitável. Desta forma, o canaquinumabe se mostra como única opção terapêutica em pacientes com AIJ sistêmica, com atividade sistêmica refratária ou que desenvolvam eventos adversos a terapia anti-IL6, particularmente reações de hipersensibilidade, toxicidade hepática, neutropenia e dislipidemia, situações em que é totalmente contra-indicada a manutenção do tocilizumabe. Além disto, na prática clínica diária do Reumatologista Pediátrico, cerca de 20% dos pacientes com AIJ sistêmica não respondem ao tocilizumabe, necessitando de troca para o canaquinumabe. No Brasil, outras terapias anti-IL-1 (como anakinra e rilonacepte) não estão registradas na ANVISA, assim como também não foram submetidas a aprovação do FDA ou da EMA para uso em crianças e adolescentes com AIJ sistêmica. Assim sendo, reiteramos a necessidade da inclusão do canaquinumabe no PCDT de AIJ sistêmica para uso na prática clínica diária. Referências 1) Lovell DJ, Ruperto N, Giannini EH, Martini A. Advances from clinical trials in juvenile idiopathic arthritis. Nat Rev Rheumatol 2013;9:557-63. 2) De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, Martini A; PRINTO; PRCSG. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N. Engl. J Med 2012;367:2385-95. 3) Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajnbok F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell DJ; PRINTO; PRCSG. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012;367:2396-406. 4) Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, Kasapcopur O, Schneider R, Anton J, Barash J, Berner R, Corona F, Cuttica R, Fouillet-Desjonqueres M, Fischbach M, Foster HE, Foell D, Radominski SC, Ramanan AV, Trauzeddel R, Unsal E, Levy J, Vritzali E, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. Ann Rheum Dis 2018;77:1710-9.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Temos experiência prática apenas com o tocilizumabe (anti-IL-6). Este biológico é o único disponível nacionalmente para o tratamento da artrite idiopática juvenil (AIJ), subtipo sistêmico, para uso na clínica diária, particularmente nos casos refratários aos anti-inflamatórios não hormonais e glicocorticóides. No Brasil, o canaquinumabe não é disponível para uso na prática clínica da Reumatologia Pediátrica., Positivo: Tocilizumabe demonstrou eficácia adequada, melhorando as manifestações sistêmicas e o envolvimento articular</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
		<p>dos pacientes com AIJ sistêmica. Mas, alguns pacientes mantêm atividade persistente da doença e eventos adversos consideráveis, necessitando de outra opção terapêutica (canaquinumabe). Além disto, não há ensaios clínicos comparando tocilizumabe versus canaquinumabe, Negativo: Eventos adversos associados com a terapia anti-IL-6 têm sido evidenciados na prática clínica, particularmente reações de hipersensibilidade, toxicidade hepática, neutropenia e dislipidemia, situações em que é totalmente contra-indicada a manutenção do tocilizumabe. Além disto, na prática clínica diária do Reumatologista Pediátrico, cerca de 20% dos pacientes com AIJ sistêmica não respondem ao tocilizumabe, necessitando de troca para o canaquinumabe.</p>
16/09/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, Minha filha já em uso do canaquinumabe e teve uma resposta incrível.. já que havia utilizado todos os recursos disponíveis pela sus</p> <p>2ª - Sim, como cuidador ou responsável, Qual: Minha filha estava com deformidades com limitação dos movimentos ..quando passou a fazer tratamento com canaquinumabe ela teve uma melhora bem significativa., Positivo: significativa..tinha limitação dia membros superiores agora não tem mais ..andava mancando ... não teve mais febre, Negativo: Metrotexato - mucositeEternacerpe- manteve febre e soresCiclosporina - mantém doresTocilizumabe- muitas reações na hora da infusão como febre alta tremores convulsão</p> <p>3ª - Sim, como cuidador ou responsável, Qual: Metrotexato - mucositeEternacerpe- manteve febre e soresCiclosporina - mantém doresTocilizumabe- muitas reações na hora da infusão como febre alta tremores convulsão, Positivo: Não tive bom resultados dos os medicamentos anteriores, Negativo: Metrotexato - mucositeEternacerpe- manteve febre e soresCiclosporina - mantém doresTocilizumabe- muitas reações na hora da infusão como febre alta tremores convulsão</p>
16/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, Atualmente no Brasil, poderá ser a única droga que teremos para o tratamento da AIJ Sistêmica refratária ao uso de outros medicamentos: glicocorticóides, estes com grande efeitos colaterais quando usados à longo prazo como na AIJ sistêmica, e o tocilizumabe , anti IL-6. Ocorre que existem alguns poucos casos não responsivos a ambos medicamentos. Nestas condições específicas, o uso de uma droga anti- IL1 (canaquimubabe) seria a única alternativa disponível no Brasil, tendo em vista que o "anakinra", outra droga anti-IL1, não está disponível no país. Caso não aprovado, a sobrevida destas crianças estará altamente comprometida já em curto- médio prazo, e ficaremos apenas observando estas crianças definharem até a morte.</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Tocilizumabe e canaquimubabe, Positivo: Ambos reduzem as atividades inflamatórias, de forma contundente e sustentável a longo prazo, promovendo uma significante melhora na qualidade de vida desta crianças portadoras desta enfermidade (AIJ sistêmica). Utilizei o canaquimubabe em casos não responsivos ao tocilizumabe.Embora o custo do canaquimubabe seja elevado, como estará indicado somente em alguns poucos casos refratários aos tratamentos convencionais com outras drogas, o custo-benefício será, sem dúvida, extremamente válido com sua aprovação. , Negativo: Não os tive nos poucos casos que utilizei o canaquimubabe. Os relatos de possível aparecimento de infecções oportunistas não se evidenciaram nos meus pacientes. tampouco o aparecimento de neoplasias.As evidências científicas dão conta que a utilização de corticoesteróides á longo prazo seja o fator mais importante no surgimento de infecções, fato corroborado na minha prática, quando estas crianças com AIJ sistêmica ficam privadas de drogas anti- IL6 e anti-IL1, utilizando apenas glicocorticóides e/ou anti-TNF</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Anti-inflamatórios não hormonais, glicocorticóides, adalimumabe, infliximabe, etanercept, golimumabe, ciclosporina, leflunomida, metotrexate,, Positivo: Glicocorticóides: promovem a quiescência da inflamação rapidamente, mas não se consegue retrá-lo da posologia sem haver recaída da inflamação.Anti- TNF-alfa apresentam pouca resposta duradoura e seu efeito não consegue coibir a atividade inflamatória.Ciclosporina, metotrexate,leflunomida têm pouquíssimo efeito terapêutico na AIJ sistêmica, assim como o bloqueador de receptor solúvel (etanercept). , Negativo: Glicocorticóides induzem, no uso crônico e altas doses enormes efeitos colaterais muito bem conhecidos por todos (hipertensão arterial, obesidade, diabetes, hipercolesterolemia, osteoporose).Drogas anti-TNF a maior preocupação é o aparacimento de tuberculose, pulmonar e extra-pulmonar, o que não é tão infrequente, na minha experiência.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
13/09/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, É a única medicação que controla a doença de minha filha pois ela é portadora de artrite idiopática juvenil sistêmica</p> <p>2ª - Sim, como cuidador ou responsável, Qual: Com o Canaquinumabe , Positivo: É impressionante o efeito desse medicamento na hora que minha filha toma parece que nunca teve nada, Negativo: Sobre o Canaquinumabe o unico efeito negativo é a dificuldade de conswguir o tratamento no sus pois so conseguimos via judicial</p> <p>3ª - Sim, como cuidador ou responsável, Qual: Com o tocilizumabe,ciclosporina,umira,prednisola,metil prednisolona,, Positivo: Nenhum efeito positivo pois não surtiu efeito nenhum no tratamento de minha filha, Negativo: O tozilizumabe ela teve reação alergica grave,o umira o metilprednisolona e o ciclosporina era como se nao tivesse tomando nada e o metil prednisolona o efeito so durava em torno se 6 dias</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
16/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, As diretrizes de tratamento da AIJ sistêmica de diversos países atualmente subdividem as indicações terapêuticas baseadas na presença ou não de manifestações sistêmicas, onde a febre é o principal indicativo de gravidade e também alerta para o risco de desenvolver Síndrome de Ativação Macrofágica que é fatal em 10% dos casos. Os dois biológicos indicados na AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas ativas atuam inibindo 2 citocinas que se encontram muito aumentadas: IL 6 e IL 1 1 . Nos estudos apresentados no relatório, anti-IL 6 é uma droga eficaz na AIJ sistêmica tanto para as manifestações sistêmicas quanto articulares. A anti-IL 1 teria sua indicação para as manifestações sistêmicas que não responderam aos glicocorticoide. No Brasil dispomos de anti-IL 6 para o tratamento de AIJ sistêmica e isso reduziu bastante a morbidade de crianças com AIJ sistêmica não responsiva ao glicocorticoide. Nenhuma droga tem 100% de eficácia e nos casos de falha com anti-IL6 será necessário oferecer a única droga anti-IL1 disponível no Brasil, aprovada pela ANVISA e com eficácia comprovada: canakinumabe. Os países citados e que não adotaram o canakinumabe como droga de primeira linha, dispõem e indicam o anakinra, uma outra droga anti-IL1 (uso subcutâneo diário) com preço inferior ao canakinumabe e por isso só consideraram o canakinumabe em casos não responsivos. A literatura conta com várias referências sobre a importância de se introduzir precocemente biológicos no tratamento de AIJ sistêmica, oferecendo uma janela de oportunidade capaz de controlar a doença, reduzir a morbidade e evitar os efeitos adversos frequentes neste grupo de pacientes : parada do crescimento, osteoporose, necrose avascular do osso e necessidade posterior de artroplastia, catarata, entre outros. Tendo em vista o alto custo do canakinumabe, considero que no Brasil, por não dispormos de anakinra, o tocilizumabe (droga anti-IL 6) poderia ser a droga inicial no tratamento de crianças brasileiras já que o custo do canakinumabe é 22 vezes superior. Entretanto, há pacientes que não respondem ao tocilizumabe e precisam de uma oportunidade de controle da doença, oferecida por drogas anti-IL1, no caso do Brasil, a única disponível é o canakinumabe. Não existem ensaios clínicos comparando tocilizumabe com canakinumabe. Além disso, comparações também não se aplicariam já que os estudos com tocilizumabe não separaram os pacientes com e sem manifestações sistêmicas ativas, como foram os estudos com canakinumabe. Eficácia O Brasil participou dos ensaios clínicos de AIJ sistêmica com tocilizumabe e com canakinumabe e tivemos a oportunidade de observar crianças que não haviam respondido ao tocilizumabe, responderem ao canakinumabe, justificando nosso interesse, como reumatologistas pediatras em prescrevermos drogas anti-IL 1 em casos não responsivos ao tocilizumabe 2. O ACR 30 (mais correto seria ACR Ped) inclui 6 itens de avaliação e difere do ACR usado em adultos . Foi proposto e validado em 1998 para avaliar a resposta terapêutica em estudo com MTX na era pré-biológicos. As 6 variáveis analisadas incluem: (1) avaliação global do médico sobre a atividade global da doença; (2) avaliação global do bem estar pelos pais ou paciente (dependendo da idade); (3) capacidade funcional; (4) número de articulações com artrite ativa; número de articulações com limitação de movimentos,; (5) valor da velocidade de hemossedimentação. Nesta avaliação não foram incluídas as manifestações sistêmicas da AIJ que justificam a indicação de drogas anti-IL 1 e anti-IL 6 e devem ser analisadas com cuidado. Neste índice , ACR Ped 30, a melhora significa apenas uma redução de 305 dos valores basais de 3 das 6 variáveis desde que nenhuma tenha piorado mais de 30% 3. O estudo de fase II de canakinumabe (Ruperto 2012)2 e de fase III (Ruperto, 2012)4 demonstram a eficácia nas manifestações sistêmicas na AIJ ativa. São estudos importantes já que são os primeiros a dividir pacientes com e sem manifestações sistêmicas ativas. A possibilidade de redução e retirada de glicocorticoide foi demonstrada nestes estudos e é outro dado que deve ser valorizado como resposta favorável por causa da grande morbidade que esta droga determina. O estudo de Otten foi publicado em 2013, apenas um ano após a demonstração de eficácia de canakinumabe. Analisa o uso de biológicos em todos subtipos de AIJ e conclui que não é possível comparar resultados de eficácia destas drogas, recomendando estudos head-to-head que permitam realmente fazer estas comparações 5. A revisão sistemática de literatura (Tarp, S, 2016) analisou diversas drogas usadas na AIJ sistêmica: anakinra (anti-IL1), , tocilizumabe (anti-IL6) e canakinumabe (anti-IL1) versus rilonacept e placebo. A conclusão foi de existir evidência empírica de que canakinumabe e tocilizumabe são mais eficazes que o rilonacept (anti-IL 1, mais caro que o canakinumabe e também não comercializado no Brasil). Quanto aos riscos, as drogas analisadas mostraram resultados comparáveis a curto prazo 6. Apesar do estudo do canakinumabe ter sido publicado em 2012 4 , as diretrizes americanas revisadas no ano seguinte e que já tratam de modo diferenciado a AIJ sistêmica, reconhecem e consideraram o canakinumabe nos fluxogramas de tratamento. Entretanto, o anakinra (também com ação anti-IL 1) continua como primeiro biológico a ser prescrito enquanto o canakinumabe e/ou tocilizumabe entram como segunda opção 7. Provavelmente, a experiência anterior com a eficácia de droga anti-IL 1 (anakinra) na AIJ sistêmica foi suficiente para mantê-la como droga inicial mesmo sem um ensaio clínico randomizado que possa ter nortado esta indicação. Outras justificativas dessa preferência poderiam estar ligadas a farmacoeconomia pois o preço do anakinra é bem inferior, comparável a anti-TNF alfa. Efeitos adversos Todas as drogas apresentam efeitos adversos e não foi</p>

demonstrado que o canakinumabe apresenta mais efeitos adversos (ou mais sérios) do que outros biológicos usados na AIJ. Os efeitos adversos relatados foram relacionados a febre relacionada a infecções ou a recidivas de manifestações sistêmicas da AIJ. Não houve relatos de casos fatais, anafilaxia ou neoplasias em crianças usando canakinumabe 4,8. Infecções – Biológicos são drogas que inibem o sistema imunológico e infecções podem surgir mais frequentemente. Deve-se levar em conta que muitos destes pacientes com AIJ sistêmica estavam também em uso de glicocorticoides, drogas muito mais importantes que os biológicos na facilitação de infecções. Neoplasias- É importante notar que nas referências citadas no documento (relatório) não há casos fatais nem relatos de malignidades em crianças. Síndrome de ativação macrofágica – O grupo placebo e o grupo usando canakinumabe apresentavam manifestações sistêmicas e isso demonstra maior risco de evolução com síndrome de ativação macrofágica. Ambos grupos apresentaram esta complicação, demonstrando apenas que não era um efeito adverso relacionado a droga e sim que a droga não era capaz de inibir o aparecimento da síndrome. 9 Avaliação econômica Avaliação econômica e impacto orçamentário Reconheço que o preço do canakinumabe representa um argumento válido pois não desconhecemos a atual situação econômica do país mas devemos estar atentos aos cuidados dispensados à população que necessita de tratamento apropriado capaz de reduzir a morbidade e mortalidade. Felizmente a AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas e que não responderam aos glicocorticóides estaria em torno de 5-7,5% mas mesmo assim o custo não deve ser negligenciado, assim como não foi em outros países que conseguiram negociar com sucesso, reduções substanciais de valores de drogas biológicas usadas em outros tipos de artrite idiopática juvenil. Este foi o argumento do Canadá e da Austrália e pode ser também utilizado pelo Brasil, interessado em promover saúde. Naqueles países, o anakinra é comercializado mas isso não ocorre no Brasil. Considero que a CONITEC deveria negociar preços compatíveis com o orçamento do Brasil, competitivos e equiparáveis aos do tocilizumabe - pois isso atenderia aos nossos interesses (das crianças e das famílias). Se houvesse uma equiparação com os valores de tocilizumabe, as 2 drogas poderiam ser indicadas indistintamente assim que o paciente fosse julgado pouco responsivo ao glicocorticóide, aproveitando a janela de oportunidade de se obter a remissão pronta dos sintomas em uma parcela importante das crianças. 10, 11 Impacto orçamentário Deve-se considerar que uma minoria de pacientes precisará de drogas anti-IL 1 (apenas canakinumabe no Brasil). AIJ sistêmica representa 10-15% das AIJ, mas a metade (50%) responde aos glicocorticóides, entrando em remissão sem sequelas. A outra metade terá um curso policíclico ou crônico, alguns persistindo com manifestações sistêmicas ativas enquanto outros evoluem após um certo período sem manifestações sistêmicas, apenas poliartrite como se fosse uma AIJ poliarticular. Se considerarmos estes dados, e a necessidade de biológico anti-IL 1 seria necessária apenas em pacientes de curso crônico ou policíclico que não respondeu ou ficaram dependentes de glicocorticóide e todas as sequelas que podem resultar com uso crônico destas drogas. Ainda teríamos a opção de iniciar o anti-IL6 como biológico de primeira linha, diminuindo a necessidade de anti-IL1. Não tenho dados para comprovar mas na minha experiência, estes pacientes que persistem com manifestações sistêmicas representam cerca de 10% das AIJ sistêmicas (isto é, 1,55 das AIJ). Levando-se em conta estes dados e a possibilidade de retirar a droga anti-IL 1 quando as manifestações sistêmicas não estiverem mais presentes, isso não impactará o orçamento do modo que foi apresentado no documento. Outras contribuições Quando participei do estudo com Canakinumabe, todos os meus pacientes remitiram, inclusive uma que tinha AIJ desde os 5 anos e já tinha usado durante 10 anos de doença: etanercepte, adalimumabe, abatacepte, anakinra (por 3 meses), rituximabe e tocilizumabe. Estava dependente de cadeira de rodas mas conseguiu recuperar maior mobilidade e retornar aos estudos. Atualmente já cursa a universidade e inclusive recusou a possibilidade de continuar em tratamento no pós-estudo pois já se considerava curada. Mantém-se em remissão. Referências 1- Pardeo M, Bracaglia C, De Benedetti F. Systemic juvenile idiopathic arthritis: New insights into pathogenesis and cytokine directed therapies. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017 Aug;31(4):505-5162- Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, Woo P, Ravelli A, Mouy R, Bader-Meunier B, Vastert SJ, Nosedà E, D'Ambrosio D, Lecot J, Chakraborty A, Martini A, Chioato A; Paediatric Rheumatology International Clinical Trials Organisation. A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features. Arthritis Rheum. 2012 Feb;64(2):557-673- Ruperto N, Ravelli A, Falcini F, Lepore L, De Sanctis R, Zulian F, Buoncompagni A, Sardella ML, Strano C, Alessio M, Viola S, Martini A. performance of the preliminary definition of improvement in juvenile chronic arthritis patients treated with methotrexate Ann Rheum Dis. 1998 Jan;57(1):38-41.4- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. NEJM 2012;367(25):2396-406.5- Otten MH, Anink J, Spronk S, Van Suijlekom-Smit LWA. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review using indirect comparisons. Ann Rheum Dis, 2013;72(11):1806-12.6- Tarp S, Amariljo G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis of

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
		<p>randomised trials. Ann Rheum Dis, 2015;74:391-2.7- Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, Laxer RM, Lovell DJ, Nigrovic PA, Robinson AB, Vehe RK; American College of Rheumatology. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Recommendations for the Medical Therapy of Children With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis and Tuberculosis Screening Among Children Receiving Biologic Medications. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013 Oct; 65(10): 1551–1563. 8- Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. Annals of the rheumatic diseases. 2018;77(12):1710-9. 9- Grom AA, Ilowite NT, Pascual V, Brunner HI, Martini A, Lovell D, Ruperto N; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group, Leon K, Lheritier K, Abrams K. Rate and Clinical Presentation of Macrophage Activation Syndrome in Patients With Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Treated With Canakinumab. Arthritis Rheumatol. 2016 Jan;68(1):218-2810- Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line disease modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: report of forty-six patients from an international multicenter series. Arthritis Rheum. 2011;63(2):545–555.11- Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? Arthritis Rheumatol. 2014 Jun;66(6):1405-13.12- Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, et al. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naïve patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. Arthritis Rheumatol. 2014;66(4):1034–1043</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Canakinumabe, Positivo: melhora rápida dos sintomas e poucos eventos adversos e facilidade posologiaalem de ser. unica opção para doenças autoinflamatórias ., Negativo: infusional</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: tocilizumabe, Positivo: também auxilia no tratamento da AIJ sistêmica e outras formas de AIJ, porém casos que só respondem ao anti-IL1 e não têm indicação para autoinflamatórias, Negativo: às vezes não controla sintomas sistêmicos e a evolução para MAS</p>
14/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, Diante das poucas possibilidades terapêuticas para uma doença grave o canaquinumabe mostra-se uma excelente opção.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p>
15/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, A AIJ sistêmica é uma enfermidade grave, com potencial risco de morte devido às suas complicações e o canaquinumabe é o único medicamento anti Interleucina 1 disponível no mercado brasileiro. As crianças que não respondem a outra opção de tratamento ou apresentam efeitos adversos, NÃO possuem outra opção terapêutica.</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: ILARIS (canaquinumabe), Positivo: esse medicamento é capaz de controlar os sintomas sistêmicos da AIJ quando estes não são controlados pelo tocilizumabe. Uma grave complicação para a síndrome de ativação macrófaga que pode levar ao óbito dessas crianças. A facilidade de ser por via subcutânea também é um ponto positivo., Negativo: O principal efeito negativo é o custo que acredito pode ser negociado com a empresa.</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: O outro medicamento anti IL1, de custo muito inferior ao canaquinumabe é o anakinra que não é disponibilizado no Brasil, infelizmente.Tocilizumabe é largamente utilizado na AIJ sistêmica, porém alguns pacientes não respondem , Positivo: Controle das manifestações sistêmicas da AIJ sistêmica., Negativo: Nenhum efeito negativo relevante.</p>
15/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, às vezes as outras terapias biológicas e não biológicas não são efetivas para a AIJ sistêmica, havendo a necessidade de uso de um agente anti-IL1 como canaquinumabe</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: canaquinumabe, Positivo: eficácia e remissão da doença, Negativo: não houve eventos graves</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: tocilizumabeciclosporina, Positivo: eficácia e remissão da doença, Negativo: não houve eventos graves</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, O canakinumabe é uma medicação já bem descrita como eficaz para pacientes com AIJ sistêmica. Em especial, em pacientes não responsivos ao Anti-IL-6, o que nos deixa sem opções terapêuticas para estes pacientes. Esta medicação tb quando usada precocemente evita a progressão e complicações limitantes da doença.</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Cankinumabe- subcutâneo Nenhum outro anti-IL-1 está disponível no Brasil, Positivo: A medicação tem efeito rápido principalmente na febre e rash cutâneo do paciente. As provas de atividades inflamatórias se reestabelecem aos níveis normais em cerca de 2 a 3 semanas da infusão, o quadro articular também regride em semanas. Um dos principais benefícios é a possibilidade de retirar e desmamar o corticóide desses pacientes, chegando a suspensão do mesmo após o início do Canakinumabe, o que tb evita problemas de crescimento, cegueira (catarata e glaucoma), osteoporose, alterações endócrinas como diabetes, hipertensão, hipertrigliceridemia, etc..., Negativo: Não tivemos, em nenhum dos nossos pacientes infecções ou malignidades secundários ao uso desta medicação (levando em consideração que o Anakinra (outro anti-IL1 de tomada diário) foi uma medicação inicialmente desenvolvida para tratar sepse, os anti_IL-1 são biológicos mais seguros para infecção.</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Anakinra, mas fora do Brasil., Positivo: Os mesmos do canakinumab, mas com diferentes meias vidas, o anakinra é de uso diário, Negativo: Não visualizado</p>
15/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, O canaquinumabe tem importância para o tratamento dos casos refratários ou que faz efeitos adversos graves ao tocilizumabe com AIJ sistêmica. Por serem subtipo agressivo, com alta morbidade e riscos de complicações, essa seria mais uma opção terapêutica para os pacientes que necessitam.</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Canaquinumabe , Positivo: Inatividade de doença em pacientes crianças que nunca haviam ficado sem febre, rash ou dores articulares desde o diagnóstico da doença. , Negativo: Dificuldade na manutenção do tratamento pelo alto custo</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Tocilizumabe, adalimumabe, etanercepte, abatacepte , Positivo: Resposta parcial para AIJ sistêmica , Negativo: Apenas resposta parcial para AIJ sistêmica</p>
15/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, A eficácia e a segurança do canaquinumabe para o tratamento da AIJ sistêmica estão comprovadas e é a segunda opção biológica para os casos refratários ao tocilizumabe. 20% dos pacientes são refratários ao tocilizumabe. AIJ sistêmica é uma doença grave, que pode levar à óbito seja pela atividade sistêmica da doença ou pela síndrome de ativação macrofágica, complicação da doença.</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Canaquinumabe para tratamento da AIJ sistêmica , Positivo: Rápido controle da atividade inflamatória sistêmica , Negativo: Sem efeitos negativos apresentados na minha experiência.</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Glicocorticóide, ciclosporina, metotrexato, indometacina, tocilizumabe , Positivo: Todos podem levar à remissão da doença, dependendo da resposta do sistema imunológico e gravidade do quadro clínico. Entretanto, apenas o tocilizumabe e o Canaquinumabe são potencialmente eficazes, pela própria fisiopatologia da doença, que é mediada pelas citocinas IL-1 e IL-6., Negativo: Glicocorticóide: osteoporose, dislipidemia, síndrome metabólica, catarata, retardo linear e do crescimento Ciclosporina: hipertensão arterial, hipertriglicose, hiperplasia gengival, nefropatia Metotrexato: Efeito apenas no controle articular, os sinais e sintomas sistêmicos geralmente são refratários. Hepatotóxico. Indometacina: controle parcial da febre e serosite. Nefrotóxico em longo prazo. Tocilizumabe: dislipidemia, toxicidade hepática, neutropenia, hipersensibilidade. 20% das AIJ sistêmicas são refratárias ao tocilizumabe.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, A não recomendação baseia-se essencialmente no quesito "custo", que realmente é elevado, porém, a medicação é recomendada em vários países, em casos de crianças que não respondam ao Tocilizumabe que atualmente é a única droga que podemos dispor para o tratamento de crianças com a forma sistêmica da doença, uma vez que raramente ocorre resposta nessa forma de apresentação da doença às drogas anti TNF.</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Canaquinumabe em criança com doença sistêmica e em criança com TRAPS, Positivo: Melhora no ACRped já nas primeiras aplicações do medicamento em criança com história de febre persistente, com melhora excepcional da qualidade de vida, com retorno às atividades lúdicas e escolares normalmente. , Negativo: Não vi. Infelizmente a medicação foi descontinuada, por impossibilidade de custeio pela família. Houve necessidade de reintrodução de outras medicações e corticosteroides, com manutenção da atividade da doença em uma criança.</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Anti TNF Abatacepte Tocilizumabe, Positivo: Tocilizumabe: melhora significativa dos sintomas sistêmicos na maioria das crianças. Duas não responderam ao medicamento., Negativo: anti TNF e abatacepte: pouca eficácia na forma sistêmica. Tocilizumabe: aumento da incidência de processos infecciosos. Uma das crianças apresentou osteoartrite séptica e outras, pneumonia, sinusite e infecções de repetição de vias aéreas superiores.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
15/09/2019	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, Experiência e Opinião da Comissão de Reumatologia Pediátrica da Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR) sobre canaquinumabe</p> <p>Comissão de Reumatologia Pediátrica da SBR• Dr. Clovis Artur Almeida da Silva (Presidente da Comissão de Reumatologia Pediátrica da SBR) – São Paulo – SP, sem conflitos de interesse• Dr. Ana Júlia Pantoja Moraes – Belém – PA, sem conflitos de interesse• Dr. André de Souza Cavalcanti - Recife – PE, sem conflitos de interesse• Dra. Blanca Elena Rios Gomes Bica - Rio de Janeiro - RJ, sem conflitos de interesse• Dra. Claudia Saad Magalhães - Botucatu - SP, sem conflitos de interesse• Dra. Claudio Arnaldo Len - São Paulo - SP, sem conflitos de interesse• Dra. Daniela Gerent Petry Piotto - São Paulo - SP, sem conflitos de interesse• Dra. Flavia Patrícia S. Teixeira Santos - Belo Horizonte - MG, sem conflitos de interesse• Dra. Lúcia Maria M. de Arruda Campos - São Paulo - SP, sem conflitos de interesse• Dra. Maria Teresa de Sande e Lemos Ramos Ascensão Terreri - São Paulo - SP, sem conflitos de interesse• Dra. Nadia Emi Aikawa - São Paulo - SP, sem conflitos de interesse• Dra. Sheila Knupp Feitosa de Oliveira - Rio de Janeiro - RJ, sem conflitos de interesse• Dra. Vanessa Ramos Guissa - Campinas - SP, sem conflitos de interesse• Dra. Virgínia Paes Leme Ferriani - Ribeirão Preto – SP, sem conflitos de interesse• Dr. José Roberto Provenza (Presidente da SBR), sem conflitos de interesse• Dr. Eduardo S. Paiva (Diretor Científico da SBR), sem conflitos de interesse</p> <p>A Comissão de Reumatologia Pediátrica da SBR reitera a importância da incorporação do medicamento canaquinumabe no “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)” da artrite idiopática juvenil (AIJ), subtipo sistêmico, para uso na prática clínica, particularmente naqueles casos refratários aos anti-inflamatórios não hormonais, glicocorticóides e tocilizumabe. A AIJ sistêmica é uma doença órfã em termos de terapêutica, pois o único tratamento não biológico eficaz são os glicocorticóides, que têm eventos adversos graves na infância e adolescência a curto, médio e longo prazo, tais como: retardo no crescimento, catarata, glaucoma, atraso puberal e osteoporose. Os agentes biológicos inibidores de IL-6 e IL-1 revolucionaram o tratamento, melhoraram a qualidade de vida relacionada à saúde e reduziram a morbi-mortalidade de pacientes com AIJ sistêmica, particularmente naqueles com atividade sistêmica predominante (febre persistente, exantema reumatoide, pericardite, pleurite, hepatoesplenomegalia, adenomegalia, anemia persistente e/ou plaquetose), em que todas as terapias anti-TNF são ineficazes. Atualmente tanto o tocilizumabe (anti-IL-6) quanto o canaquinumabe (anti-IL-1) estão aprovados para uso na AIJ sistêmica, pelas duas mais relevantes agências reguladoras que seguem padrões internacionais de qualidade: “Food and Drug Administration (FDA)” e “European Medicine Agency (EMA)”.Tocilizumabe, um agente anti-IL-6, foi estudado em pacientes com AIJ sistêmica, com eficácia adequada e perfil de segurança aceitável. Além disto, canaquinumabe, um agente anti-IL-1, foi também estudado em pacientes com AIJ sistêmica com febre persistente em um estudo randomizado placebo-controlado e também demonstrou eficácia adequada e segurança aceitável.Desta forma, o canaquinumabe se mostra como única opção terapêutica em pacientes com AIJ sistêmica, com atividade sistêmica refratária ou que desenvolvam eventos adversos a terapia anti-IL6, particularmente reações de hipersensibilidade, toxicidade hepática, neutropenia e dislipidemia, situações em que é totalmente contra-indicada a manutenção do tocilizumabe.Além disto, na prática clínica diária do Reumatologista Pediátrico, cerca de 20% dos pacientes com AIJ sistêmica não respondem ao tocilizumabe, necessitando de troca para o canaquinumabe. No Brasil, outras terapias anti-IL-1 (como anakinra e rilonacepte) não estão registradas na ANVISA, assim como também não foram submetidas a aprovação do FDA ou da EMA para uso em crianças e adolescentes com AIJ sistêmica. Assim sendo, reiteramos a necessidade da inclusão do canaquinumabe no PCDT de AIJ sistêmica.Referências1) Lovell DJ, Ruperto N, Giannini EH, Martini A. Advances from clinical trials in juvenile idiopathic arthritis. Nat Rev Rheumatol 2013;9:557-63. 2) De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, Cuttica R, Ravelli A, Schneider R, Woo P, Wouters C, Xavier R, Zemel L, Baildam E, Burgos-Vargas R, Dolezalova P, Garay SM, Merino R, Joos R, Grom A, Wulffraat N, Zuber Z, Zulian F, Lovell D, Martini A; PRINTO; PRCSG. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N. Engl. J Med 2012;367:2385-95.3) Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, Brik R, McCann L, Kasapcopur O, Rutkowska-Sak L, Schneider R, Berkun Y, Calvo I, Erguven M, Goffin L, Hofer M, Kallinich T, Oliveira SK, Uziel Y, Viola S, Nistala K, Wouters C, Cimaz R, Ferrandiz MA, Flato B, Gamir ML, Kone-Paut I, Grom A, Magnusson B, Ozen S, Sztajn bok F, Lheritier K, Abrams K, Kim D, Martini A, Lovell DJ; PRINTO; PRCSG. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med 2012;367:2396-406.4) Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, Kasapcopur O, Schneider R, Anton J, Barash J, Berner R, Corona F, Cuttica R, Fouillet-Desjonqueres M, Fischbach M, Foster HE, Foell D, Radominski SC, Ramanan AV, Trauzeddel R, Unsal E, Levy J, Vritzali E, Martini A, Lovell DJ; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG). Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. Ann Rheum Dis 2018;77:1710-9.</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
		<p>2ª - Não</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Temos experiência apenas com o tocilizumabe (anti-IL-6). Este biológico é o único disponível nacionalmente para o tratamento da artrite idiopática juvenil (AIJ), subtipo sistêmico, para uso na prática clínica, particularmente naqueles casos refratários aos anti-inflamatórios não hormonais e glicocorticóides. No Brasil, o canakinumabe não é disponível para uso na prática clínica da Reumatologia Pediátrica nesta forma da doença., Positivo: Tocilizumabe, um agente anti-IL-6, foi estudado em pacientes com AIJ sistêmica, com eficácia adequada, melhorando as manifestações sistêmicas e o envolvimento articular. Mas, alguns pacientes mantêm atividade persistente da doença e eventos adversos consideráveis, necessitando de outra opção terapêutica (canaquinumabe). Além disto, não há ensaios clínicos comparando tocilizumabe com canakinumabe, Negativo: Eventos adversos a terapia anti-IL-6 tem sido evidenciados na prática clínica, particularmente reações de hipersensibilidade, toxicidade hepática, neutropenia e dislipidemia, situações em que é totalmente contra-indicada a manutenção do tocilizumabe. Além disto, na prática clínica diária do Reumatologista Pediátrico, cerca de 20% dos pacientes com AIJ sistêmica não respondem ao tocilizumabe, necessitando de troca para o canakinumabe.</p>
16/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, cerca de 20% dos pacientes com AIJ sistêmica não respondem ao tratamento disponibilizado no país.</p> <p>2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: CANAQUINUMABE, Positivo: PACIENTES COM AIJ SISTEMICA NÃO RESPONSIVOS A CORTICOTERAPIA E TERAPIA ANTI-INTERLEUCINA 6 APRESENTARAM CONTROLE DA FEBRE , RASH E ARTITE , Negativo: CUSTO E DIFICULDADE DE ACESSO</p> <p>3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: corticoterapia, tocilizumabe, Positivo: regressão da febre melhora dos índices de atividade inflamatória, Negativo: glicocorticóides, que têm eventos adversos graves na infância e adolescência a curto, médio e longo prazo, tais como: retardo no crescimento, catarata, glaucoma, atraso puberal e osteoporose. Tocilizumabe reações de hipersensibilidade, toxicidade hepática, neutropenia e dislipidemia</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição
16/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar, O relatório explica bem que a AIJ é um conjunto de doenças que cursam com artrite crônica mas também têm manifestações extra-articulares que ajudam na diferenciação dos 7 subtipos de AIJ. O subtipo sistêmico é o mais grave e com mortalidade de 10%. Entretanto, nem todos casos têm a mesma gravidade. Antes da introdução dos biológicos no tratamento da AIJ era possível observar remissão clínica sustentada após o uso exclusivo de glicocorticoide em metade dos casos. Os dois biológicos indicados na AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas ativas atuam inibindo 2 citocinas que se encontram muito aumentadas: IL 6 e IL 11 . Nos estudos apresentados no relatório, anti-IL 6 é uma droga eficaz na AIJ sistêmica tanto para as manifestações sistêmicas quanto articulares. A anti-IL 1 teria sua indicação para as manifestações sistêmicas que não responderam aos glicocorticoide. No Brasil dispomos de anti-IL 6 para o tratamento de AIJ sistêmica e isso reduziu bastante a morbidade de crianças com AIJ sistêmica não responsiva ao glicocorticoide. Nenhuma droga tem 100% de eficácia e nos casos de falha com anti-IL6 será necessário oferecer a única droga anti-IL1 disponível no Brasil, aprovada pela ANVISA e com eficácia comprovada: canakinumabe. Os países citados e que não adotaram o canakinumabe como droga de primeira linha, dispõem e indicam o anakinra, uma outra droga anti-IL1 (uso subcutâneo diário) com preço inferior ao canakinumabe e por isso só consideraram o canakinumabe em casos não responsivos. A literatura conta com várias referências sobre a importância de se introduzir precocemente biológicos no tratamento de AIJ sistêmica, oferecendo uma janela de oportunidade capaz de controlar a doença, reduzir a morbidade e evitar os efeitos adversos frequentes neste grupo de pacientes : parada do crescimento, osteoporose, necrose avascular do osso e necessidade posterior de artroplastia, catarata, entre outros. Tendo em vista o alto custo do canakinumabe, considero que no Brasil, por não dispormos de anakinra, o tocilizumabe (droga anti-IL 6) poderia ser a droga inicial no tratamento de crianças brasileiras já que o custo do canakinumabe é 22 vezes superior. Entretanto, há pacientes que não respondem ao tocilizumabe e precisam de uma oportunidade de controle da doença, oferecida por drogas anti-IL1, no caso do Brasil, a única disponível é o canakinumabe. Não existem ensaios clínicos comparando tocilizumabe com canakinumabe. Além disso, comparações também não se aplicariam já que os estudos com tocilizumabe não separaram os pacientes com e sem manifestações sistêmicas ativas, como foram os estudos com canakinumabe. Eficácia O Brasil participou dos ensaios clínicos de AIJ sistêmica com tocilizumabe e com canakinumabe e tivemos a oportunidade de observar crianças que não haviam respondido ao tocilizumabe, responderem ao canakinumabe, justificando nosso interesse, como reumatologistas pediatras em prescrevermos drogas anti-IL 1 em casos não responsivos ao tocilizumabe 2. O ACR 30 (mais correto seria ACR Ped) inclui 6 itens de avaliação e difere do ACR usado em adultos . Foi proposto e validado em 1998 para avaliar a resposta terapêutica em estudo com MTX na era pré-biológicos. As 6 variáveis analisadas incluem: (1) avaliação global do médico sobre a atividade global da doença; (2) avaliação global do bem estar pelos pais ou paciente (dependendo da idade); (3) capacidade funcional; (4) número de articulações com artrite ativa; número de articulações com limitação de movimentos,; (5) valor da velocidade de hemossedimentação. Nesta avaliação não foram incluídas as manifestações sistêmicas da AIJ que justificam a indicação de drogas anti-IL 1 e anti-IL 6 e devem ser analisadas com cuidado. Neste índice , ACR Ped 30, a melhora significa apenas uma redução de 30% dos valores basais de 3 das 6 variáveis desde que nenhuma tenha piorado mais de 30% 3. O estudo de fase II de canakinumabe (Ruperto 2012)2 e de fase III (Ruperto, 2012)4 demonstram a eficácia nas manifestações sistêmicas na AIJ ativa. São estudos importantes já que são os primeiros a dividir pacientes com e sem manifestações sistêmicas ativas. A possibilidade de redução e retirada de glicocorticoide foi demonstrada nestes estudos e é outro dado que deve ser valorizado como resposta favorável por causa da grande morbidade que esta droga determina. O estudo de Otten foi publicado em 2013, apenas um ano após a demonstração de eficácia de canakinumabe. Analisa o uso de biológicos em todos subtipos de AIJ e conclui que não é possível comparar resultados de eficácia destas drogas, recomendando estudos head-to-head que permitam realmente fazer estas comparações 5. A revisão sistemática de literatura (Tarp, S, 2016) analisou diversas drogas usadas na AIJ sistêmica: anakinra (anti-IL1), , tocilizumabe (anti-IL6) e canakinumabe (anti-IL1) versus riloncept e placebo. A conclusão foi de existir evidência empírica de que canakinumabe e tocilizumabe são mais eficazes que o riloncept (anti-IL 1, mais caro que o canakinumabe e também não comercializado no Brasil). Quanto aos riscos, as drogas analisadas mostraram resultados comparáveis a curto prazo 6. Apesar do estudo do canakinumabe ter sido publicado em 2012 4 , as diretrizes americanas revisadas no ano seguinte e que já tratam de modo diferenciado a AIJ sistêmica, reconhecem e consideraram o canakinumabe nos fluxogramas de tratamento. Entretanto, o anakinra (também com ação anti-IL 1) continua como primeiro biológico a ser prescrito enquanto o canakinumabe e/ou tocilizumabe entram como segunda opção 7. Provavelmente, a experiência anterior com a eficácia de droga anti-IL 1 (anakinra) na AIJ sistêmica foi suficiente para mantê-la como droga inicial mesmo sem um ensaio clínico randomizado que possa ter norteado esta indicação. Outras justificativas dessa preferência poderiam estar ligadas a farmacoeconomia pois o preço do anakinra é bem inferior, comparável a</p>

anti-TNF alfa. Efeitos adversos Todas drogas apresentam efeitos adversos e não foi demonstrado que o canaquinumabe apresenta mais efeitos adversos (ou mais sérios) do que outros biológicos usados na AIJ. Os efeitos adversos relatados foram relacionados a febre relacionada a infecções ou a recidivas de manifestações sistêmicas da AIJ. Não houve relatos de casos fatais, anafilaxia ou neoplasias em crianças usando canaquinumabe 4,8. Infecções – Biológicos são drogas que inibem o sistema imunológico e infecções podem surgir mais frequentemente. Deve-se levar em conta que muitos destes pacientes com AIJ sistêmica estavam também em uso de glicocorticoides, drogas muito mais importantes que os biológicos na facilitação de infecções. Neoplasias- É importante notar que nas referências citadas no documento (relatório) não há casos fatais nem relatos de malignidades em crianças. Síndrome de ativação macrofágica – O grupo placebo e o grupo usando canaquinumabe apresentavam manifestações sistêmicas e isso demonstra maior risco de evolução com síndrome de ativação macrofágica. Ambos grupos apresentaram esta complicação, demonstrando apenas que não era um efeito adverso relacionado a droga e sim que a droga não era capaz de inibir o aparecimento da síndrome. 9

Avaliação econômica Avaliação econômica e impacto orçamentário Reconheço que o preço do canaquinumabe representa um argumento válido pois não desconhecemos a atual situação econômica do país mas devemos estar atentos aos cuidados dispensados à população que necessita de tratamento apropriado capaz de reduzir a morbidade e mortalidade. Felizmente a AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas e que não responderam aos glicocorticoide estaria em torno de 5-7,5% mas mesmo assim o custo não deve ser negligenciado, assim como não foi em outros países que conseguiram negociar com sucesso, reduções substanciais de valores de drogas biológicas usadas em outros tipos de artrite idiopática juvenil. Este foi o argumento do Canadá e da Austrália e pode ser também utilizado pelo Brasil, interessado em promover saúde. Naqueles países, o anakinra é comercializado mas isso não ocorre no Brasil. Considero que a CONITEC deveria negociar preços compatíveis com o orçamento do Brasil, competitivos e equiparáveis aos do tocilizumabe - pois isso atenderia aos nossos interesses (das crianças e das famílias). Se houvesse uma equiparação com os valores de tocilizumabe, as 2 drogas poderiam ser indicadas indistintamente assim que o paciente fosse julgado pouco responsivo ao glicocorticoide, aproveitando a janela de oportunidade de se obter a remissão pronta dos sintomas em uma parcela importante das crianças. 10, 11

Impacto orçamentário Deve-se considerar que uma minoria de pacientes precisará de drogas anti-IL 1 (apenas canaquinumabe no Brasil). AIJ sistêmica representa 10-15% das AIJ, mas a metade (50%) responde aos glicocorticoides, entrando em remissão sem sequelas. A outra metade terá um curso policíclico ou crônico, alguns persistindo com manifestações sistêmicas ativas enquanto outros evoluem após um certo período sem manifestações sistêmicas, apenas poliartrite como se fosse uma AIJ poliarticular. Se considerarmos estes dados, e a necessidade de biológico anti-IL 1 seria necessária apenas em pacientes de curso crônico ou policíclico que não respondeu ou ficaram dependentes de glicocorticoide e todas as sequelas que podem resultar com uso crônico destas drogas. Ainda teríamos a opção de iniciar o anti-IL6 como biológico de primeira linha, diminuindo a necessidade de anti-IL1. Não tenho dados para comprovar mas na minha experiência, estes pacientes que persistem com manifestações sistêmicas representam cerca de 10% das AIJ sistêmica (isto é, 1,55 das AIJ). Levando-se em conta estes dados e a possibilidade de retirar a droga anti-IL 1 quando as manifestações sistêmicas não estiverem mais presentes, isso não impactará o orçamento do modo que foi apresentado no documento.

2ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Canaquinumabe, Positivo: Resolução de febre, redução de contagem de articulações ativas, melhora de qualidade de vida, melhor capacidade de atividades diárias habituais, Negativo: Todas drogas apresentam efeitos adversos e não foi demonstrado que o canaquinumabe apresenta mais efeitos adversos (ou mais sérios) do que outros biológicos usados na AIJ. Os efeitos adversos relatados foram relacionados a febre relacionada a infecções ou a recidivas de manifestações sistêmicas da AIJ. Não houve relatos de casos fatais, anafilaxia ou neoplasias em crianças usando canaquinumabe

3ª - Sim, como profissional de saúde, Qual: Tocilizumabe/Metotrexato, Positivo: Melhora de contagem de articulações ativas, redução VHS e PCR, e febre, Negativo: Refratariedade em alguns casos de AIJ sistêmica/Elevação de transaminases, neutropenia, hematúria