

Contribuições da Consulta Pública - Formulário Técnico - Canaquinumabe para Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica - CONITEC

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
31/08/2019	Familiar, amigo ou cuidador de paciente	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
05/09/2019	Paciente	1ª - Concordo totalmente com a recomendação preliminar. Nos AIJ sonhamos com um tratamento eficaz e que não tenha tantos efeitos colaterais e que tenha um baixo custo e que não faltem nas farmácias de alto custo 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
13/09/2019	Empresa fabricante da tecnologia avaliada	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A Novartis discorda totalmente do parecer preliminar emitido pela CONITEC, pelas razões expostas a seguir: A artrite idiopática juvenil (AIJ) não é uma única doença, e sim um termo que engloba todas as formas de artrite que se iniciam antes dos 16 anos, com duração maior que seis semanas e de causa desconhecida. Este grupo heterogêneo de doenças pode ser dividido em subtipos de acordo com os sintomas clínicos, história médica e anormalidades laboratoriais que são distintos entre si. Entre esses subtipos temos a Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (AIJS) que corresponde a aproximadamente 10 a 15% das crianças com AIJ. Devido às diferenças nos mecanismos fisiopatológicos, o tratamento pode variar de forma significativa de acordo com a forma de apresentação e este é o caso da AIJS. No Brasil o tratamento medicamentoso para Artrite Idiopática Juvenil (AIJ), bem como para Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (AIJS), é realizado ainda conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Artrite Reumatoide, não havendo diferenciação entre as formas e subtipos. Com o tratamento tradicional, AINES, corticosteroides e outros, grande proporção de pacientes com diagnóstico de AIJS se mantém ainda na forma ativa da doença. Entre os biológicos, conforme PCDT para tratamentos da Artrite Reumatoide, encontramos os Anti-TNFs que não apresentam eficácia comprovada para AIJS. Tocilizumabe, com indicação em bula e eficácia comprovada, apresenta eventos adversos importantes como anafilaxia. Desta forma os pacientes com AIJS que não responderam ao tratamento proposto pelo PCDT, ou mesmo não toleraram, permanecem sem outra opção para chegar ao controle e até mesmo à remissão da doença.</p> <p>2ª - Sim, A Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) é uma das doenças reumáticas infantis mais comuns, com uma incidência de 11,9 por 100.000 pessoas/ano. AIJ pode ser dividida em subtipos de acordo com os sintomas clínicos, história médica e anormalidades laboratoriais que são distintos entre si. Aproximadamente 10 a 15% das crianças com AIJ são classificadas como portadoras de AIJS (1). AIJS apresenta etiologia desconhecida, com preponderância de resposta do sistema imune inato, com a desregulação no complexo inflamatório e uma superprodução da citocina pró-inflamatória interleucina 1 (IL-1), a qual exerce um papel pivotal na patogênese dessa doença (2). Desta forma, a AIJS é caracterizada como uma doença autoinflamatória, onde as crianças com AIJS são mais propensas a desenvolver a Síndrome de ativação de macrófagos (SAM), quando comparadas a crianças com outras categorias de AIJ, sendo uma complicação potencialmente fatal, manifestada por uma constelação de achados clínicos e laboratoriais, incluindo febre mais persistente, citopenias, hepatoesplenomegalia, linfadenopatia, encefalopatia, transaminases elevadas e coagulopatia (3). A AIJS é tradicionalmente tratada com drogas anti-inflamatórias não esteroides (AINES), corticosteroides, imunossupressores e/ou medicamentos modificadores do curso da doença. Infelizmente, aproximadamente metade dos pacientes ainda sofre de doença ativa, enquanto muitos experimentam os efeitos adversos cumulativos do tratamento crônico com corticosteroides (3). Nos últimos anos, com a introdução dos biológicos houve melhora significativa no tratamento das doenças autoinflamatórias (4). No Brasil o tratamento medicamentoso para Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (AIJS) é realizado ainda conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Artrite Reumatóide (5), não havendo diferenciação entre as formas e subtipos de AIJ. No geral, estudos observaram que na AIJS, especialmente aquelas com características sistêmicas da doença, o tratamento com fator de necrose antitumoral (Anti-TNF) não se mostrou tão eficaz quando comparado aos pacientes com doença poliarticular isoladamente (6). Anti-TNFs,</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>tais como etanercepte e infliximabe estão associados a falhas no tratamento, agravamento da doença e / ou exacerbações de outras doenças autoinflamatórias (7). Assim, o tratamento com Anti-TNF deixa de ser a terapia ideal para muitos pacientes com AIJS (6). Embora com resultados eficazes no tratamento da AIJS, há relatos de reações alérgicas, inclusive anafilaxia, com o tratamento de tocilizumabe (6). De Benedetti et al relataram um caso com angioedema devido ao tocilizumabe em um estudo preliminar para analisar a segurança do tocilizumabe em crianças com quadro sistêmico grave e persistente de AIJ (8). Ogata et al relataram caso de um paciente (0,6%) que apresentou reação anafilática após uma segunda infusão de tocilizumabe em um estudo controlado randomizado (9). Dados prospectivos do registro revelaram frequência de reações graves relacionadas à infusão induzidas pelo tocilizumabe (Critérios comuns de terminologia para eventos adversos &#8805;2) como 29/1526 pacientes (1,9%) ou 1/100 pacientes-ano, dos quais 6 indivíduos apresentaram anafilaxia (10). Rocchi e cols. se concentraram principalmente no diagnóstico de HSR para tocilizumabe e demonstraram anafilaxia em 5,5% (4/72) dos casos (11). Canaquinumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga com alta afinidade a anti-interleucina-1 beta (IL-1) humana, bloqueando a sua interação com o seu respectivo receptor, impedindo a ativação genética induzida pela IL-1 e sua consequente produção de mediadores inflamatórios, como a interleucina-6 ou a ciclo-oxigenase-2 (12). Sendo Canaquinumabe um anticorpo monoclonal humano, a probabilidade de reação alérgica importante é reduzida. Reações anafiláticas não foram observadas em pacientes tratados com canaquinumabe (13). Desta forma, com a eficácia não comprovada dos Anti-TNF para tratamento de AIJS, bem como a não indicação em bula, e Tocilizumabe, com possibilidade de efeitos adversos importantes, a inclusão de Canaquinumabe no tratamento de AIJS seria mais uma opção para pacientes na falha terapêutica. Referências: 1. Harrold LR, Salman C, Shoor S, et al. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis among children in a managed care population, 1996-2009. J Rheumatol. 2013;40:1218–25. 2. Ringold S, et al. 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 & RHEUMATISM. Vol. 65, No. 10, October 2013, pp 2499–2512. 3. 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. 4. Yokota S, Kikuchi M, Nozawa T, et al. Pathogenesis of systemic inflammatory diseases in childhood: “lessons from clinical trials of anti-cytokine monoclonal antibodies for Kawasaki disease, systemic onset juvenile idiopathic arthritis, and cryopyrin-associated periodic fever syndrome”. Mod Rheumatol. 2015;25(1):1–10 pmid:24842480. 5. Saúde BMD. PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. 2017. 6. Boyer O et al. Severe hypersensitivity reactions to biological drugs in children with rheumatic diseases. Pediatr Allergy Immunol. 2019;00:1–8. 7. Dinarello CA. Blocking IL-1 in systemic inflammation. JEM 2005; 201(9):1355–59. 8. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. N Engl J Med. 2012;367(25):2385–2395. 9. Ogata A, Tanimura K, Sugimoto T, et al. Phase III study of the efficacy and safety of subcutaneous versus intravenous tocilizumab monotherapy in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken).</p>	

2014;66(3):344‐354.10. Salmon J‐H, Perotin J‐M, Morel J, et al. Serious infusion‐related reaction after rituximab, abatacept and tocilizumab in rheumatoid arthritis: prospective registry data. *Rheumatology*.2018;57(1):134‐139.11. Rocchi V, Puxeddu I, Cataldo G, et al. Hypersensitivity reactions to tocilizumab: role of skin tests in diagnosis. *Rheumatology*.2014;53(8):1527‐1529.12. Chakraborty A et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of canakinumab, a human anti-interleukin-1β monoclonal antibody. *Clin Pharmacokinet*. 2012 Jun 1;51(6):1-18.13. Novartis. Ic. Av. Prof. Vicente Rao, 90 São Paulo - SP. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>. Comentários sobre a questão de eficácia

Até recentemente, protocolos para tratamento inicial em pacientes com AIJS dependiam de anti-inflamatório não-esteróide (AINEs), corticosteróides e metotrexato. Cada vez mais agentes biológicos estão sendo utilizados, especialmente em pacientes não respondedores a esteróides. Ao contrário dos pacientes com início poliarticular, pacientes com AIJ de início sistêmico, particularmente aqueles exibindo inflamação sistêmica clara, não respondem muito bem ao tratamento com fator de necrose antitumoral (Anti-TNF) (1). Clinicamente e imunologicamente, AIJS difere claramente de outros subtipos de AIJ e se tornou claro que a AIJS é uma doença autoinflamatória em vez de uma doença autoimune como os outros subtipos da AIJ (2,3,4,5,6). De fato, Pascual et al (7), demonstrou que a via da interleucina-1 (IL-1) é crucial na AIJS, evidenciando especialmente o envolvimento das vias IL-1 / IL-18 e IL-6, e que o bloqueio com antagonista do receptor IL-1 recombinante (IL-1Ra) produz benefícios importantes, especialmente nas respostas clínicas, mesmo em pacientes crônicos. Imunobiológico aprovado para doenças autoinflamatórias, e aqui no Brasil para AIJS desde 2015, Canakinumabe possui inúmeras publicações comprovando sua eficácia e segurança no tratamento de AIJS (8,9,10): Foram realizados dois estudos em paralelo para avaliar a eficácia e a segurança do canakinumabe para o tratamento da AIJS ativa. O racional para o estudo 1 foi fornecer evidências de que o medicamento é eficaz no controle da febre poucos dias após a administração e para o estudo 2 foi investigar o potencial de redução dos corticosteróides e a prevenção do surto de doença durante até 2 anos de tratamento (8). No estudo 1, uma única injeção de canakinumabe resultou em doença inativa em apenas 15 dias em 33% dos pacientes (8), confirmando os resultados preliminares do estudo de determinação da dose de fase 2 (9). Os resultados do estudo 1 foram corroborados pelos resultados do estudo 2, que mostrou que 31 (62%) dos 50 pacientes tratados continuamente com canakinumabe apresentavam status de doença inativa e 41 (82%) apresentaram pelo menos uma resposta adaptada após 2 anos de tratamento (8). O canakinumabe permitiu a descontinuação de corticosteróides em 33% dos pacientes dentro de 7 meses após o tratamento, diminuindo a carga de toxicidade em pacientes com uma doença que frequentemente resulta em dependência dos mesmos (8). Tanto a manutenção da remissão como a baixa atividade da doença constituem o alvo terapêutico para prevenir danos futuros a órgãos assim como evitar comorbidades associadas às doenças autoinflamatórias. Em outro estudo foi avaliada eficácia e segurança a longo prazo (5 anos) de canakinumabe no tratamento de pacientes portadores de AIJS ativa (10). A resposta ao tratamento com canakinumabe foi sustentada ao longo dos 5 anos e associada a substancial redução ou descontinuação da dose de corticosteróides. Não foram observados novos achados de segurança no uso prolongado de canakinumabe (10). A experiência da prática clínica no tratamento de AIJS foi descrita usando dados da

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>German Biologics (BiKeR) para avaliação da eficácia e segurança do tratamento com etanercepte (ETA), tocilizumabe (TOC) e os inibidores da interleucina-1 anakinra e canaquinumabe (IL-1i) na AIJS (11). Uma grande proporção de pacientes obteve resposta significativa ao tratamento, especialmente com Inibidores de interleucina. Após 6 meses de tratamento, a remissão da doença foi alcançada por até metade dos pacientes, enquanto até dois terços atingiu a atividade mínima da doença. O ETA foi usado no passado, mas com a sua menor eficácia observada, o seu uso em AIJS diminuiu acentuadamente na Alemanha (11). Assim que canaquinumabe foi indicado para AIJS, The Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA) decidiu revisar o consenso e incluir Inibidor da IL-1 canaquinumabe em qualquer estágio do tratamento da doença (12), inclusive como primeira opção. Referências: 1. Vastert SJ et al. Effectiveness of First-Line Treatment With Recombinant Interleukin-1 Receptor Antagonist in Steroid-Naive Patients With New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. <i>Arthritis & Rheumatology</i> 2014; 66(4): 1034-1043. 2. Prakken B, Al bani S, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. <i>Lancet</i> 2011;377:2138-49. 3. Rosch M, Roth J. New insights in systemic juvenile idiopathic arthritis: from pathophysiology to treatment. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2008;47:121-5. 4. Ramanan AV, Grom AA. Does systemic-onset juvenile idiopathic arthritis belong under juvenile idiopathic arthritis? <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2005;44:1350-3. 5. Vastert SJ, Kuis W, Grom AA. Systemic JIA: new developments in the understanding of the pathophysiology and therapy. <i>Best Pract Res Clin Rheumatol</i> 2009;23:655-64. 6. Grom AA. Natural killer cell dysfunction: a common pathway in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis, macrophage activation syndrome, and hemophagocytic lymphohistiocytosis? [review]. <i>Arthritis Rheum</i> 2004;50:689-98. 7. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. <i>J Exp Med</i> 2005;201:1479-86. 8. Ruperto N et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. <i>N Engl J Med</i>. 2012 Dec 20;367(25):2396-406. 9. Ruperto N, Quartier P, Wulffraat N, et al. 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. <i>Arthritis Rheum</i> 2012;64:557-567. 10. Ruperto N 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. 11. Horneff G et al. Experience with etanercept, tocilizumab and interleukin-1 inhibitors in systemic onset juvenile idiopathic arthritis patients from the BIKER registry. <i>Arthritis Res Ther</i>. 2017 Nov 22;19(1):256. 12. Kimura Y et al. <i>Arthritis Care & Research</i> 2014; 66(9):1430-34.</p>	
		3ª - Não	
		4ª - Não	
		5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
14/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. O canaquinumabe foi aprovado por vários órgãos reguladores para o tratamento da AIJ, como o FDA e a EMA (Agência Europeia de Medicamentos), em pacientes com pelo menos 2 anos de idade e peso de 7,5 kg. As indicações oficiais da EMA variam ligeiramente em comparação com o FDA; em vez da AIJ com manifestações sistêmicas ativas, as indicações estipulam que o canaquinumabe é para pacientes que não obtiveram resposta adequada em anti-inflamatórios não-hormonais e glicocorticóides. Da mesma forma, as diretrizes de 2013 do American College of Rheumatology recomendam o uso do canaquinumabe para pacientes com AIJ sistêmica, juntamente com os inibidores de IL-6 (tocilizumabe). Dessa forma, caso o paciente tenha falha terapêutica com tocilizumabe, na mesma linha, o canaquinumabe poderia ser considerado como alternativa terapêutica. Destaca-se também que as agências de incorporação do Canadá e Austrália incorporaram o canaquinumabe para o tratamento de AIJ sistêmica com restrição de uso e mediante negociação de preço. As evidências científicas sobre o uso do canaquinumabe comparado ao tocilizumabe para o tratamento de AIJ sistêmica incluídas nesta recomendação preliminar da CONITEC foram baseadas em duas revisões sistemáticas e dois ECR. As revisões sistemáticas incluídas tiveram qualidade metodológica criticamente baixa, enquanto os ensaios clínicos randomizados e coortes retrospectivas apresentaram baixo risco de viés, sendo sua qualidade metodológica classificada como alta. Os ensaios de fase II e fase III mostram que o canaquinumabe é eficaz, bem tolerado e seguro no tratamento de pacientes de 2 a 19 anos com AIJ e características sistêmicas ativas, incluindo febre. Houve uma melhora rápida e acentuada da atividade da AIJ aos 6 meses, que foi mantida por até 5 anos e permitiu a redução acentuada ou até a descontinuação de glicocorticóides na maioria dos pacientes. A maioria dos pacientes mostrou uma resposta significativa e sustentada à terapia com canaquinumabe. No final do segundo estudo de fase III, quase dois terços do grupo canaquinumabe alcançaram doença inativa. No entanto, é importante observar que ambas as mortes ocorreram em pacientes randomizados para o grupo placebo. Da mesma forma, ainda pouco se conhece sobre a patogênese da SAM, por isso é difícil estabelecer firmemente a relação, se houver, entre os eventos de SAM relatados e a exposição ao canaquinumabe. O canaquinumabe aparentemente apresentou menor taxa de eventos adversos do que o tocilizumabe (disponível no SUS), de acordo com uma meta-análise em rede. Outras possíveis vantagens do canaquinumabe seriam o fato de ser medicamento subcutâneo e de rápida aplicação, que pode ser administrado por paciente ou cuidador treinado, enquanto o tocilizumabe, disponível no SUS, é endovenoso e de infusão lenta, e feita exclusivamente por profissional da saúde em estabelecimento adequado, gerando custos adicionais de recursos humanos e materiais advindos das infusões quinzenais. Sem contar que o tocilizumabe incorporado no SUS é de administração endovenosa, sendo necessário avaliar a rede venosa do paciente ao longo prazo, uma vez que o medicamento é de uso contínuo. O medicamento só seria prescrito por especialista, na atenção secundária/ consulta com especialista, bem como também é necessário para a dispensação do tocilizumabe. Além disso, as drogas anti-IL1 são as mais prescritas no mundo para pacientes com AIJ sistêmica pois são as mais estudadas e eficazes. Das três drogas anti-IL1 disponíveis no mundo, a mais usada é o anakinra (Kineret®); a qual infelizmente não tem registro pela ANVISA no Brasil. O Canaquinumabe (Ilaris®) é a única droga anti-IL 1 aprovada em bula para AIJ sistêmica desde 2015, porém atualmente indisponível para dispensação no PCDT vigente e nesta atual</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>recomendação preliminar da CONITEC. Drogas anti-IL 1 também são muito necessárias, e podem salvar a vida de pacientes com quadros graves de síndrome de ativação macrofágica. Baseados na fisiopatologia da AIJ sistêmica, na qual as principais citocinas envolvidas são as interleucinas (IL) 1 e IL-6, e ainda que a IL-1 ocasiona o aumento da IL-6 e de outras citocinas pró-inflamatórias, assim a IL-1 deveria ser o principal alvo do tratamento. Dado o perfil de efeitos colaterais associado aos glicocorticóides e a falta de resposta da maioria dos pacientes à terapia com AINEs ou metotrexato, acreditamos que as diretrizes atuais e futuras de tratamento incentivarão ainda mais o uso de primeira linha de produtos biológicos, como o canaquinumabe. Sendo assim é de extrema importância incluir na lista de medicamentos para dispensação, alguma droga biológica anti-interleucina 1, como o canaquinumabe (Ilaris®);, o qual é necessário ao tratamento de casos graves e refratários da AIJ sistêmica e de síndrome de ativação macrofágica, aos outros biológicos atualmente dispensados, lembrando que este subtipo de AIJ é o mais grave e potencialmente fatal.</p> <p>2ª - Sim, Prezados membros da CONITEC, venho por meio deste, reiterar a relevância desta Consulta Pública número 50, sobre o uso de Canaquinumabe para Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) Sistêmica (AIJS) e fornecer algumas justificativas para a incorporação desta droga no SUS para tratamento da AIJ sistêmica, visando o melhor cuidado às crianças e adolescentes com esta categoria de AIJ, a mais grave e potencialmente fatal, a qual pode evoluir com deformidades articulares, déficit de crescimento pâncreo-estatural, incapacidade funcional, perda de capacidade laborativa, e, sobretudo, complicações potencialmente letais, como a síndrome de ativação macrofágica. Desde já agradeço a atenção dispensada e aguardo a apreciação e aceitação das colocações em tela. A artrite idiopática juvenil (AIJ; CID M08.0) é a causa mais frequente de artrite crônica na infância e adolescência. A AIJ sistêmica (AIJS) é uma das sete categorias de AIJ, representando cerca de 20% dos casos de AIJ, e cursa não apenas com artrite crônica, mas também com acometimento multissistêmico: febre elevada, exantema, serosite (pleurite, pericardite), adenopatia, hepatomegalia, esplenomegalia, pulmonar (pneumonite intersticial, hipertensão arterial pulmonar), dentre outros. Além disto, mais de 50% dos pacientes com AIJ sistêmica têm curso crônico com inflamação e sintomas persistentes e contínuos. A AIJ sistêmica é a categoria mais grave de AIJ e potencialmente fatal, podendo evoluir com deformidades articulares, déficit de crescimento pâncreo-estatural, incapacidade funcional, perda de capacidade laborativa, e, sobretudo, complicações potencialmente letais, como a síndrome de ativação macrofágica se a atividade de doença não for adequadamente controlada. A Síndrome de Ativação Macrofágica (SAM), pode cursar com febre contínua, citopenias (plaquetopenia, leucopenia, anemia), hepatopatia, encefalopatia e distúrbios de coagulação, frequentemente levando ao óbito em mais de 10% dos casos. Aproximadamente 10% dos pacientes com AIJ sistêmica tem ao menos 1 evento de SAM e estudos estimam uma proporção ainda mais elevada de episódios de SAM subclínica. Um estudo recente sobre biomarcadores derivados de sangue em pacientes com AIJ sistêmica tratados com canaquinumabe em um ensaio clínico de fase 3, demonstrou que o tratamento com canaquinumabe em pacientes com AIJ sistêmica resultou em rápida normalização dos níveis de transcrição gênica de IL-6, IL-1 e IL-18, anteriormente com expressão excessiva, resultando em redução da IL-6 e dos sintomas clínicos. Para tratar a AIJ, podemos utilizar:- corticosteroides - não tem ação sobre a remissão da doença e ainda têm um perfil de toxicidade bastante acentuado, sobretudo no uso crônico, potencializando o déficit pâncreo-estatural e de</p>	

perda de massa óssea já ocasionado pela doença de base, bem como aumentando o risco de infecções; - antiinflamatórios não hormonais - para os sintomas, não levam ao controle da doença;- drogas modificadoras da doença não biológicas como o metotrexato e a ciclosporina, que não promovem o controle total sobre a atividade desta grave enfermidade; O canaquinumabe foi aprovado por vários órgãos reguladores para o tratamento da AIJ, como o FDA e a EMA (Agência Europeia de Medicamentos), em pacientes com pelo menos 2 anos de idade e peso de 7,5 kg. As indicações oficiais da EMA variam ligeiramente em comparação com o FDA; em vez da AIJ com manifestações sistêmicas ativas, as indicações estipulam que o canaquinumabe é para pacientes que não obtiveram resposta adequada em anti-inflamatórios não-hormonais e glicocorticóides. Da mesma forma, as diretrizes de 2013 do American College of Rheumatology recomendam o uso do canaquinumabe para pacientes com AIJ sistêmica, juntamente com os inibidores de IL-6 (tocilizumabe). Dessa forma, caso o paciente tenha falha terapêutica com tocilizumabe, na mesma linha, o canaquinumabe poderia ser considerado como alternativa terapêutica. Destaca-se também que as agências de incorporação do Canadá e Austrália incorporaram o canaquinumabe para o tratamento de AIJ sistêmica com restrição de uso e mediante negociação de preço. As evidências científicas sobre o uso do canaquinumabe comparado ao tocilizumabe para o tratamento de AIJ sistêmica incluídas nesta recomendação preliminar da CONITEC foram baseadas em duas revisões sistemáticas e dois ECR. As revisões sistemáticas incluídas tiveram qualidade metodológica criticamente baixa, enquanto os ensaios clínicos randomizados e coortes retrospectivas apresentaram baixo risco de viés, sendo sua qualidade metodológica classificada como alta. Os ensaios de fase II e fase III mostram que o canaquinumabe é eficaz, bem tolerado e seguro no tratamento de pacientes de 2 a 19 anos com AIJ e características sistêmicas ativas, incluindo febre. Houve uma melhoria rápida e acentuada da atividade da AIJ aos 6 meses, que foi mantida por até 5 anos e permitiu a redução acentuada ou até a descontinuação de glicocorticoides na maioria dos pacientes. A maioria dos pacientes mostrou uma resposta significativa e sustentada à terapia com canaquinumabe. No final do segundo estudo de fase III, quase dois terços do grupo canaquinumabe alcançaram doença inativa. No entanto, é importante observar que ambas as mortes ocorreram em pacientes randomizados para o grupo placebo. Da mesma forma, ainda pouco se conhece sobre a patogênese da SAM, por isso é difícil estabelecer firmemente a relação, se houver, entre os eventos de SAM relatados e a exposição ao canaquinumabe. O canaquinumabe aparentemente apresentou menor taxa de eventos adversos do que o tocilizumabe (disponível no SUS), de acordo com uma meta-análise em rede. Outras possíveis vantagens do canaquinumabe seriam o fato de ser medicamento subcutâneo e de rápida aplicação, que pode ser administrado por paciente ou cuidador treinado, enquanto o tocilizumabe, disponível no SUS, é endovenoso e de infusão lenta, e feita exclusivamente por profissional da saúde em estabelecimento adequado, gerando custos adicionais de recursos humanos e materiais advindos das infusões quinzenais. Sem contar que o tocilizumabe incorporado no SUS é de administração endovenosa, sendo necessário avaliar a rede venosa do paciente ao longo prazo, uma vez que o medicamento é de uso contínuo. O medicamento só seria prescrito por especialista, na atenção secundária/ consulta com especialista, bem como também é necessário para a dispensação do tocilizumabe. Além disto, as drogas anti-IL1 são as mais prescritas no mundo para pacientes com AIJ sistêmica pois são as mais estudadas e eficazes. Das três drogas anti-IL 1 disponíveis no mundo, a mais

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>usada é o anakinra (Kineret®), a qual infelizmente não tem registro pela ANVISA no Brasil. O Canaquinumabe (Ilaris®) é a única droga anti-IL 1 aprovada em bula para AIJ sistêmica desde 2015, porém atualmente indisponível para dispensação no PCDT vigente e nesta atual recomendação preliminar da CONITEC. Drogas anti-IL 1 também são muito necessárias, e podem salvar a vida de pacientes com quadros graves de síndrome de ativação macrofágica. Baseados na fisiopatologia da AIJ sistêmica, na qual as principais citocinas envolvidas são as interleucinas (IL) 1 e IL-6, e ainda que a IL-1 ocasiona o aumento da IL-6 e de outras citocinas pró-inflamatórias, assim a IL-1 deveria ser o principal alvo do tratamento. Dado o perfil de efeitos colaterais associado aos glicocorticóides e a falta de resposta da maioria dos pacientes à terapia com AINEs ou metotrexato, acreditamos que as diretrizes atuais e futuras de tratamento incentivarão ainda mais o uso de primeira linha de produtos biológicos, como o canaquinumabe. Sendo assim é de extrema importância incluir na lista de medicamentos para dispensação, alguma droga biológica anti-interleucina 1, como o canaquinumabe (Ilaris®), o qual é necessário ao tratamento de casos graves e refratários da AIJ sistêmica e de síndrome de ativação macrofágica, aos outros biológicos atualmente dispensados, lembrando que este subtipo de AIJ é o mais grave e potencialmente fatal.</p> <p>1 - Bruck N, Schnabel A, Hedrich CM. Current understanding of the pathophysiology of systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) and target-directed therapeutic approaches. Clin Immunol. 2015;159 (1):72–83.</p> <p>2 - Janet E. Orrock & Norman T. Ilowite (2016): Canakinumab for the treatment of active systemic juvenile idiopathic arthritis, Expert Review of Clinical Pharmacology, DOI:10.1080/17512433.2016.1204910.</p> <p>3 - Pascual V, Allantaz F, Arce E, et al. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. J Exp Med 2005;201:1479–86.</p> <p>4 - DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, et al. Consensus treatment plans for new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Care Res. 2012;64(7):1001–10.</p> <p>5 - Kimura Y, DeWitt EM, Beukelman T, et al. Adding canakinumab to the childhood arthritis and rheumatology research alliance consensus treatment plans for systemic juvenile idiopathic arthritis: comment on the article by DeWitt et al. Arthritis Care Res. 2014;66(9):1430–1431.</p> <p>6 - Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, et al. 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. 2013;65(10):1551–1563.</p> <p>7 - Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, 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. Ann Rheum Dis 2018;77:1710–1719.</p> <p>8 - Brachat AH, Grom AA, Wulffraat N, Brunner HI, Quartier P, Brik B, et al. Early changes in gene expression and inflammatory proteins in systemic juvenile idiopathic arthritis patients on canakinumab therapy. Arthritis Research & Therapy 2017;19:13.</p>	
		3ª - Não	
		4ª - Não	
		5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
15/09/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Porque pode ser utilizado para casos refratários 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	
15/09/2019	Profissional de saúde	1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. às vezes as outras terapias biológicas ou não biológicas não são efetivas para AIJ sistêmica sendo necessário um bloqueador de IL 1 como o canakinumabe 2ª - Não 3ª - Não 4ª - Não 5ª - Não	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
15/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. A recomendação NEGA a possibilidade de tratamento adequado a pacientes que não responderam ou apresentaram graves efeitos adversos a glicocorticóides e drogas anti-IL6. AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas ativas é doença grave e potencialmente fatal. O canakinumabe foi aprovado pela ANVISA para uso na AIJ sistêmica e é a única droga com ação anti-IL 1 comercializada no Brasil. Crianças com doenças crônicas merecem tratamento correto.</p> <p>2ª - Sim, 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 sistêmicaExistem 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 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.EficáciaO Brasil participou dos ensaios clínicos de AIJ sistêmica com tocilizumabe</p>	<p>Clique aqui</p>

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>e com canaquinumabe e tivemos a oportunidade de observar crianças que não haviam respondido ao tocilizumabe, responderem ao canaquinumabe, 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 medico 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 antill 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 canaquinumabe (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 canaquinumabe. 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 canaquinumabe (anti-IL1) versus rilonacept e placebo. A conclusão foi de existir evidência empírica de que canaquinumabe e tocilizumabe são mais eficazes que o rilonacept (anti-IL 1, mais caro que o canaquinumabe e também não comercializado no Brasil). Quanto aos riscos, as drogas analisadas mostraram resultados comparáveis a curto prazo 6.Apesar do estudo do canaquinumabe 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 consideram 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 anti-TNF alfa. Efeitos adversosTodas 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.</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
--------------	-----------------	---------------------------	------------

Neoplasias- É importante notar que nas referências citadas no documento (relatório) não há casos fatais nem relatos de malignidades em crianças em uso de canaquinumabe. 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

3ª - Sim, 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 um dos argumentos do Canadá (CADTH) e da Austrália (PBAC) 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, 12

[Clique aqui](#)

4ª - Sim, 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 responderam ou ficaram dependentes de glicocorticoide e com risco de apresentarem 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, 1,5% 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 como foi apresentado no documento.

5ª - Sim, Tive uma paciente cuja AIJ sistêmica teve início aos 5 anos de idade e 10 anos de doença não respondeu a vários biológicos: 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

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		tratamento no pós-estudo pois já se considerava curada. Mantém-se em remissão.	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/09/2019	Sociedade médica	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. as drogas anti-IL1 são as mais prescritas no mundo para pacientes com AIJ sistêmica pois são as mais estudadas e eficazes. Das três drogas anti-IL 1 disponíveis no mundo, a mais usada é o anakinra (Kineret&#61650;);, a qual infelizmente não tem registro pela ANVISA no Brasil. O Canaquinumabe (Ilaris&#61650;) é a única droga anti-IL 1 aprovada em bula para AIJ sistêmica desde 2015, porém atualmente indisponível para dispensação no PCDT vigente e nesta atual recomendação preliminar da CONITEC. Drogas anti-IL 1 também são muito necessárias, e podem salvar a vida de pacientes com quadros graves de síndrome de ativação macrófágica. Baseados na fisiopatologia da AIJ sistêmica, na qual as principais citocinas envolvidas são as interleucinas (IL) 1 e IL-6, e ainda que a IL-1 ocasiona o aumento da IL-6 e de outras citocinas pró-inflamatórias, assim a IL-1 deveria ser o principal alvo do tratamento. Dado o perfil de efeitos colaterais associado aos glicocorticóides e a falta de resposta da maioria dos pacientes à terapia com AINEs ou metotrexato, acreditamos que as diretrizes atuais e futuras de tratamento incentivarão ainda mais o uso de primeira linha de produtos biológicos, como o canaquinumabe. Sendo assim é de extrema importância incluir na lista de medicamentos para dispensação, alguma droga biológica anti-interleucina 1, como o canaquinumabe (Ilaris&#61650;);, o qual é necessário ao tratamento de casos graves e refratários da AIJ sistêmica e de síndrome de ativação macrófágica, aos outros biológicos atualmente dispensados, lembrando que este subtipo de AIJ é o mais grave e potencialmente fatal.</p> <p>2ª - Sim, A AIJ sistêmica é a categoria mais grave de AIJ e potencialmente fatal, podendo evoluir com deformidades articulares, déficit de crescimento pândero-estatural, incapacidade funcional, perda de capacidade laborativa, e, sobretudo, complicações potencialmente letais, como a síndrome de ativação macrófágica se a atividade de doença não for adequadamente controlada. A Síndrome de Ativação Macrófágica (SAM), pode cursar com febre contínua, citopenias (plaquetopenia, leucopenia, anemia), hepatopatia, encefalopatia e distúrbios de coagulação, frequentemente levando ao óbito em mais de 10% dos casos. Aproximadamente 10% dos pacientes com AIJ sistêmica tem ao menos 1 evento de SAM e estudos estimam uma proporção ainda mais elevada de episódios de SAM subclínica. Um estudo recente sobre biomarcadores derivados de sangue em pacientes com AIJ sistêmica tratados com canaquinumabe em um ensaio clínico de fase 3, demonstrou que o tratamento com canaquinumabe em pacientes com AIJ sistêmica resultou em rápida normalização dos níveis de transcrição gênica de IL-6, IL-1 &#946; e IL-18, anteriormente com expressão excessiva, resultando em redução da IL-6 e dos sintomas clínicos. Para tratar a AIJ, podemos utilizar:- corticosteroides - não tem ação sobre a remissão da doença e ainda têm um perfil de toxicidade bastante acentuado, sobretudo no uso crônico, potencializando o déficit pândero-estatural e de perda de massa óssea já ocasionado pela doença de base, bem como aumentando o risco de infecções; - antiinflamatórios não hormonais - para os sintomas, não levam ao controle da doença;- drogas modificadoras da doença não biológicas como o metotrexato e a ciclosporina, que não promovem o controle total sobre a atividade desta grave enfermidade; 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 duas citocinas que se encontram muito aumentadas: IL6 e IL1</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>. Nos estudos apresentados no relatório, anti-IL 6 é uma droga eficaz na AIJ sistêmica tanto para as manifestações sistêmicas quanto articulares. A anti-IL1 teria sua indicação para as manifestações sistêmicas que não responderam aos glicocorticoides. 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: canaquinumabe. Os países citados e que não adotaram o canaquinumabe como droga de primeira linha, dispõem e indicam o anakinra, uma outra droga anti-IL1 (uso subcutâneo diário) com preço inferior ao canaquinumabe e por isso só consideraram o canaquiinumabe 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. O canaquinumabe foi aprovado por vários órgãos reguladores para o tratamento da AIJ, como o FDA e a EMA (Agência Europeia de Medicamentos), em pacientes com pelo menos 2 anos de idade e peso de 7,5 kg. As indicações oficiais da EMA variam ligeiramente em comparação com o FDA; em vez da AIJ com manifestações sistêmicas ativas, as indicações estipulam que o canaquinumabe é para pacientes que não obtiveram resposta adequada em anti-inflamatórios não-hormonais e glicocorticóides. Da mesma forma, as diretrizes de 2013 do American College of Rheumatology recomendam o uso do canaquinumabe para pacientes com AIJ sistêmica, juntamente com os inibidores de IL-6 (tocilizumabe). Dessa forma, caso o paciente tenha falha terapêutica com tocilizumabe, na mesma linha, o canaquinumabe poderia ser considerado como alternativa terapêutica. Destaca-se também que as agências de incorporação do Canadá e Austrália incorporaram o canaquinumabe para o tratamento de AIJ sistêmica com restrição de uso e mediante negociação de preço. Tendo em vista o alto custo do canaquinumabe, considero que no Brasil, por não dispormos de anakinra, o tocilizumabe (droga anti-IL6) poderia ser a droga inicial no tratamento de crianças brasileiras já que o custo do canaquinumabe 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 canaquinumabe. Não existem ensaios clínicos comparando tocilizumabe com canaquinumabe. 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. As evidências científicas sobre o uso do canaquinumabe comparado ao tocilizumabe para o tratamento de AIJ sistêmica incluídas nesta recomendação preliminar da CONITEC foram baseadas em duas revisões sistemáticas e dois ECR. As revisões sistemáticas incluídas tiveram qualidade metodológica criticamente baixa, enquanto os ensaios clínicos randomizados e coortes retrospectivas apresentaram baixo risco de viés, sendo sua qualidade metodológica classificada como alta. Os ensaios de fase II e fase III mostram que o canaquinumabe é eficaz, bem tolerado e seguro no tratamento de pacientes de 2 a 19 anos com AIJ e características sistêmicas ativas, incluindo febre. Houve uma melhoria rápida e acentuada da atividade da AIJ aos 6 meses, que foi mantida por até 5 anos e permitiu a redução acentuada ou até a descontinuação de glicocorticoides na maioria dos</p>	

pacientes. A maioria dos pacientes mostrou uma resposta significativa e sustentada à terapia com canaquinumabe. No final do segundo estudo de fase III, quase dois terços do grupo canaquinumabe alcançaram doença inativa. No entanto, é importante observar que ambas as mortes ocorreram em pacientes randomizados para o grupo placebo. Da mesma forma, ainda pouco se conhece sobre a patogênese da SAM, por isso é difícil estabelecer firmemente a relação, se houver, entre os eventos de SAM relatados e a exposição ao canaquinumabe. O canaquinumabe aparentemente apresentou menor taxa de eventos adversos do que o tocilizumabe (disponível no SUS), de acordo com uma meta-análise em rede. Outras possíveis vantagens do canaquinumabe seriam o fato de ser medicamento subcutâneo e de rápida aplicação, que pode ser administrado por paciente ou cuidador treinado, enquanto o tocilizumabe, disponível no SUS, é endovenoso e de infusão lenta, e feita exclusivamente por profissional da saúde em estabelecimento adequado, gerando custos adicionais de recursos humanos e materiais advindos das infusões quinzenais. Sem contar que o tocilizumabe incorporado no SUS é de administração endovenosa, sendo necessário avaliar a rede venosa do paciente ao longo prazo, uma vez que o medicamento é de uso contínuo. O medicamento só seria prescrito por especialista, na atenção secundária/ consulta com especialista, bem como também é necessário para a dispensação do tocilizumabe. Efeitos adversos Todas as 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 os grupos apresentaram esta complicação, demonstrando apenas que não era um efeito adverso relacionado à droga e sim que a droga não era capaz de inibir o aparecimento da síndrome. Além disto, as drogas anti-IL1 são as mais prescritas no mundo para pacientes com AIJ sistêmica pois são as mais estudadas e eficazes. Das três drogas anti-IL 1 disponíveis no mundo, a mais usada é o anakinra (Kineret®#61650;), a qual infelizmente não tem registro pela ANVISA no Brasil. O Canaquinumabe (Ilaris®#61650;) é a única droga anti-IL 1 aprovada em bula para AIJ sistêmica desde 2015, porém atualmente indisponível para dispensação no PCDT vigente e nesta atual recomendação preliminar da CONITEC. Drogas anti-IL 1 também são muito necessárias, e podem salvar a vida de pacientes com quadros graves de síndrome de ativação macrofágica. Baseados na fisiopatologia da AIJ sistêmica, na qual as principais citocinas envolvidas são as interleucinas (IL) 1 e IL-6, e ainda que a IL-1 ocasiona o aumento da IL-6 e de outras citocinas pró-inflamatórias, assim a IL-1 deveria ser o principal alvo do tratamento. Dado o perfil de efeitos colaterais associado aos glicocorticóides e a falta de resposta da maioria dos pacientes à terapia com AINEs ou metotrexato, acreditamos que as diretrizes atuais e futuras de tratamento incentivarão ainda mais o uso de primeira linha de produtos biológicos, como o canaquinumabe. Sendo assim é de

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>extrema importância incluir na lista de medicamentos para dispensação, alguma droga biológica anti-interleucina 1, como o canaquinumabe (Ilaris&#61650;), o qual é necessário ao tratamento de casos graves e refratários da AIJ sistêmica e de síndrome de ativação macrofágica, aos outros biológicos atualmente dispensados, lembrando que este subtipo de AIJ é o mais grave e potencialmente fatal.</p> <p>3ª - Sim, Reconhecemos 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 glicocorticoides 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.</p> <p>4ª - Sim, 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 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 nossa 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.</p> <p>5ª - Sim,</p>	
			Clique aqui

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/09/2019	Secretaria Estadual de Saúde	<p>1ª - Discordo parcialmente da recomendação preliminar. ATUALMENTE SÓ TEMOS DISPONÍVEL O ANTI-IL6 (TOCILIZUMABE) E OS ANTI-TNF. O ANTI-IL6 É IMPORTANTE COMO ALTERNATIVA PARA OS PACIENTES REFRACTÁRIOS AO ANTI-IL1 NO CASO DE ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÊMICA.TODAVIA A DROGA TEM UM VALOR BASTANTE ALTO E POR ISSO É NECESSÁRIO CAUTELA NO USO ADEQUADO E BUSCANDO CUSTO-MINIMIZAÇÃO.É IMPORTANTE CRIAR UM FLUXO PARA O USO DO CANAQUINUMABE COMO 2 OPÇÃO. E SEMPRE DEIXAR OS PROTOCOLOS ATRELADOS A CENTROS DE REFERÊNCIA DA DOENÇA PARA QUE O DIAGNÓSTICO E MELHOR USO DA DROGA ESTEJAM CONDICIONADOS A ESSES PROFISSIONAIS.ALÉM DISSO, É IMPORTANTE OS ESTADOS E O MINISTÉRIO MANTEREM MAIS PRÓXIMOS ESSES PRESCRITORES NUM DIÁLOGO SOBRE A REALIDADE DOS CUSTOS. TODOS COM O MESMO OBJETIVO: DISPONIBILIZAR SEMPRE OS MELHORES E MINIMIZAÇÃO DE CUSTOS PARA MELHORAR O ACESSO E DIMINUIR FALTAS.PERNAMBUCO TEM TENTADO MANTER ESSE DIÁLOGO PRÓXIMO E AGORA COM A DIVISÃO DOS PROTOCOLOS DE ARTRITE REUMATÓIDE DO PROTOCOLO DE ARTRITE JUVENIL, DEVE EM BREVE TER SEU COMITÊ DE ARTRITE JUVENIL.SERIA IMPORTANTE A CONITEC JUNTO AO FABRICANTE VERIFICAR COMO ADAPTAR A DOSE DO CANAQUINUMABE COMO FEZ COM O ADALIMUMABE. JÁ QUE PARA PACIENTES INFANTIS NA MAIORIA DOS CASOS NÃO É NECESSÁRIA TODA A DOSE DE 150 MG.</p> <p>2ª - Não</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar</p> <p>2ª - Sim, 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 dispomos 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 tocilizumabecom canakinumabe. Além disso, comparações</p>	

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 canaquinumabe e tivemos a oportunidade de observar crianças que não haviam respondido ao tocilizumabe, responderem ao canaquinumabe, justificando nosso interesse, como reumatologistas pediatrias 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 ajuda); (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 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%. O estudo de fase II de canaquinumabe (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 canaquinumabe. 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 canaquinumabe (anti-IL1) versus rilonacept e placebo. A conclusão foi de existir evidência empírica de que canaquinumabe e tocilizumabe são mais eficazes que o rilonacept (anti-IL 1, mais caro que o canaquinumabe e também não comercializado no Brasil). Quanto aos riscos, as drogas analisadas mostraram resultados comparáveis a curto prazo 6. Apesar do estudo do canaquinumabe ter sido publicado em 2012⁴, 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 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 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

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>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 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.</p> <p>3ª - Sim, 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 glicocorticoides 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</p> <p>4ª - Sim, 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</p>	

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

5ª - Sim, 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, 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. *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*

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
		<p>Rheumatol. 2016 Jan;68(1):218-2810- Nigrovic PA, Mannion M, Prince FH, et al. Anakinra as first-line diseasemodifying 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>	
16/09/2019	Profissional de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. 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: canaquinumabe.</p> <p>2ª - Sim, 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)”.</p> <p>3ª - Não</p> <p>4ª - Sim, Considera-se que uma minoria de pacientes precisará de drogas anti-IL 1 (apenas canaquinumabe no Brasil). AIJ sistêmica representa 10-15% das AIJ, 50% responde aos glicocorticoides, entrando em remissão sem sequelas.</p> <p>5ª - Não</p>	

Dt. contrib.	Contribuiu como	Descrição da contribuição	Referência
16/09/2019	Instituição de saúde	<p>1ª - Discordo totalmente da recomendação preliminar. Como reumatologista pediatra, chefe de serviço de um hospital de referencia do sul do país e atuante nas sociedades de Reumatologia e Pediatria tenho preocupação com os pacientes que não respondem a corticoterapia e terapia anti-interleucina 6, estes pacientes correspondem a 20 a 30% dos pacientes com Artrite Idiopática Juvenil sistêmica.</p> <p>2ª - Sim, como objetivo do tratamento da AIJ é de alcançar a remissão e melhorar a qualidade de vida destas pacientes. 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. 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 . 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 glicocorticoides. Em nosso país temos disponível apenas terapia anti-IL-6, porém não apresenta eficácia em todos os pacientes e nos casos de falha a anti-IL6 necessitamos de outra opção de tratamento. No Brasil a única droga anti-interleucina 1 aprovada pela ANVISA é o canakinumabe. 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. 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 glicocorticoides foi demonstrada nestes estudos e é outro dado que deve ser valorizado como resposta favorável por causa da grande morbidade que esta droga determina.</p> <p>3ª - Sim, O custo do tratamento de pacientes com AIJ sistêmica não deve ser negligenciado, porém negociações como as que foram feitas com os outros agentes biológicos poderiam acarretar em redução substancial do custo da terapia anti-interleucina 1. Em caso de uma equiparação de valores entre terapia anti-IL6 e anti-IL1 poderíamos beneficiar pacientes refratários ao tratamento disponível.</p> <p>4ª - Não</p> <p>5ª - Sim, Como participante do estudo clínico do canakinumabe no Brasil, pude avaliar pacientes com doença de longa duração não responsivos ao tratamento e que tiveram remissão de doença, inclusive uma menina participante do estudo, trigemelar e com 2 irmãos sem doença, atingiu remissão e está há mais de dois anos sem medicação, com uma qualidade de vida equiparável aos seus gemelares hígidos.</p>	<p>Clique aqui</p>

