

**DECLARAÇÃO**

**Declara estar ciente que o preenchimento dos campos obrigatórios do FormRol, bem como o envio dos documentos obrigatórios, são requisitos para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol?**

Sim

**Declara estar ciente que o preenchimento do FormRol com conteúdo inespecífico, pouco abrangente ou incompatível com as perguntas formuladas poderá trazer prejuízo para análise de elegibilidade da proposta de atualização do Rol?**

Sim

**Declara estar ciente que os documentos de envio obrigatório deverão ser elaborados em conformidade com o disposto nos incisos XII a XIV do art. 9º da RN nº 439/2018?**

Sim

**Declara estar ciente que é obrigatório o envio dos textos completos das evidências científicas referenciadas no parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática?**

Sim

**Declara que as informações prestadas neste formulário eletrônico são verdadeiras?**

Sim

**BLOCO I - IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE****Proponente:**

Pessoa Jurídica

**CNPJ :**

04.776.037/0001-67

**Razão social :**

Acredite - Amigos da Criança com Reumatismo

**E-mail da pessoa jurídica:**

contato@acredite.org.br

**Telefone da pessoa jurídica :**

(11) 5083-4380

**Endereço da pessoa jurídica :**

Rua Borges Lagoa, 783, cj12

**Cidade da pessoa jurídica:**

São Paulo

**Unidade Federativa (UF) da pessoa jurídica:**

SP

**CEP da pessoa jurídica:**

04038-031

**Representação no âmbito do COSAÚDE:**

Associação ou representante de pacientes

**CPF do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:**

12551560829

**Nome completo do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :**

Claudio Arnaldo Len

**E-mail para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:**

claudiolen@gmail.com

**Telefone para contato com o responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol:**

(11) 9919-48812

**Formação profissional do responsável pelo preenchimento da proposta de atualização do Rol :**

Medico Reumatologista Pediatra

**Declaro que me foram outorgados poderes para submeter a presente proposta em nome do proponente pessoa jurídica:** Sim

**BLOCO II - PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO DO ROL****Nome da tecnologia em saúde objeto da proposta de atualização do Rol:**

Terapia imunobiológica e subcutânea para o tratamento de Artrite Idiopática Juvenil - Adalimumabe

**Tipo de proposta de atualização do Rol:**

Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

**Justifique o porquê da proposta de atualização do Rol:**

A AIJ, juntamente com outras doenças infanto-juvenis, possui um impacto no desenvolvimento de crianças e jovens, sendo que aproximadamente 10% das crianças com AIJ terão deficiências funcionais severas quando adultos. A convivência com limitações físicas e dor pode acarretar em altos níveis de ansiedade, estresse, mal comportamento e depressão, relacionados com a aparência física, aceitação social e incerteza quanto ao futuro. Já está bem estabelecido que crianças com AIJ tem uma maior utilização de recursos do que aquelas que não tem a doença podendo gerar 3 vezes mais visitas a médicos e 7 vezes mais hospitalizações.

Evidências de moderada a alta qualidade demonstram que bDMARDs apresentam eficácia superior, considerando tanto falha terapêutica (risco 51% menor de falha) quanto redução de sintomas (probabilidade 110% a 180% maior de redução dos sintomas), e similar perfil de segurança, considerando eventos adversos totais, graves e descontinuação por eventos adversos, quando comparado aos tratamentos convencionais ou placebo. Isso significa que, a disponibilidade desses medicamentos pode proporcionar uma nova possibilidade de remissão àqueles pacientes que não tiveram resposta ou que são intolerantes aos csDMARDs, como o MTX. Considerando ainda a natureza crônica da AIJ, é de fundamental importância que os pacientes tenham acesso a diferentes linhas de tratamento para minimizar o impacto clínico, social e econômico provenientes dessa patologia.

Com isso, fica evidente a importância da incorporação dos bDMARDs para o tratamento de pacientes com AIJ com resposta inadequada ou intolerantes aos csDMARDs no sistema de saúde suplementar, os quais oferecem um impacto orçamentário limitado para atender uma necessidade médica não atendida relevante para os jovens com AIJ, que não possuem hoje uma opção para a continuidade do tratamento e permanecem com grande impacto na qualidade de vida, além de seguir onerando o sistema de saúde com procedimentos ambulatoriais e hospitalares.

**Apresente a proposta de atualização do Rol, especificando a indicação de uso da tecnologia em saúde no âmbito da Saúde Suplementar:**

Cobertura obrigatória de imunobiológicos subcutâneos e intravenosos (adalimumabe) quando preenchidos os seguintes critérios:

Pacientes de 2 a 17 anos de idade com atividade da doença, intolerantes ou refratários ao tratamento convencional por um período mínimo de três meses com pelo menos dois esquemas utilizando drogas modificadoras do curso da doença (csDMARDs) de primeira linha, de forma sequencial ou combinada.

**BLOCO III - PROBLEMA DE SAÚDE****Descrição da doença/condição de saúde relacionada a proposta de atualização do Rol:**

A artrite idiopática juvenil (AIJ) é uma doença que se inicia na infância ou adolescência (antes dos 16 anos de idade) e é caracterizada pela inflamação crônica das articulações. O sinal típico de inflamação das articulações é o derrame articular ou a presença de ao menos dois dos seguintes: dor durante a palpação ou movimentação, calor e limitação articular.

AIJ é a doença articular crônica mais frequente na infância e uma importante causa de incapacidade a curto e longo prazo. A incidência e prevalência na América do Norte e Europa variam, respectivamente, de 2 a 20 e 16 a 150 casos por 100.000 habitantes 3. Um estudo realizado no Brasil avaliou a prevalência de AIJ em crianças escolares (entre 6 e 12 anos) em um município de São Paulo, identificando 0,34 casos/1.000 crianças. Ainda assim, no Brasil a incidência da doença é desconhecida e não existem dados precisos sobre a real epidemiologia.

O sintoma mais frequente dos pacientes, principalmente no início da doença, é a fadiga. Apesar de ser uma doença articular, manifestações sistêmicas como febre e rash cutâneo podem estar presentes, assim como o envolvimento ocular 2.

A AIJ não possui uma causa específica conhecida, sendo uma patologia multifatorial associada a fatores genéticos, imunológicos e infecciosos. Em muitos casos a doença é controlada até o final da adolescência, porém entre 37 a 60% dos casos permanecem até a fase adulta.

Nas últimas décadas, foram propostos diferentes sistemas de classificação da doença que contribuíram para o entendimento fisiopatológico e otimização dos tratamentos. Atualmente, o sistema de classificação utilizado é o International League for Associations of Rheumatology (ILAR), que subdivide a AIJ em 7 subtipos: oligoartrite persistente e estendida, poliarticular com fator reumatoide positivo (FR+), poliarticular com fator reumatoide negativo

(FR-), sistêmica, psoriásica, relacionada com a entesite e indiferenciada. Os três tipos mais comuns são o oligoarticular, poliarticular FR (-) e o sistêmico.

Na AIJ oligoarticular, mais frequente dos subtipos e que representa até metade dos casos, até quatro articulações são afetadas durante os seis meses iniciais da doença. É subclassificada em persistente quando as inflamações permanecem em quatro ou menos articulações durante todo curso da doença, ou estendida quando existe acometimento de mais de quatro articulações após seis meses da doença. Geralmente afeta articulações dos membros inferiores como joelhos e tornozelos. Pacientes com esse subtipo de AIJ podem desenvolver uveíte crônica, sendo importante o monitoramento clínico para evitar complicações como perda da visão, catarata e glaucoma. Essa forma é característica pelo início precoce da doença, pico de início entre 2 e 4 anos de idade, artrite assimétrica, presença de anticorpos antinucleares e maior frequência em crianças do sexo feminino 10.

Nos subtipos poliarticulares, que podem ser classificados em fator reumatoide positivo (FR+) e negativo (FR-), cinco ou mais articulações são afetadas nos seis meses iniciais da doença destacando-se as dos joelhos, tornozelos, punhos, cotovelos, quadris, coluna cervical, articulações temporomandibulares e mãos/pés, geralmente o acometimento é simétrico. O paciente FR+ geralmente tem pior prognóstico e doença semelhante à AR do adulto, com erosão precoce e deformidades. Já o subtipo sistêmico está ligado a 5-15% dos casos e é caracterizado pela presença de artrite associada à febre alta (frequente), além de outras manifestações sistêmicas como rash cutâneo, aumento do fígado, gânglios e baço e serosite. A principal complicação da AIJ sistêmica é a síndrome de ativação macrofágica (SAM) que é de rápida evolução e com indicação de tratamento imediato e efetivo.

### **Diagnóstico - Padrão ouro para o diagnóstico da doença/condição de saúde:**

O diagnóstico da doença está ligado à presença de artrite crônica em uma ou mais articulações, associadas à dor com duração igual ou maior a seis semanas. Cada subtipo de AIJ apresenta critérios específicos de diagnóstico pelo ILAR. Deve-se buscar pesquisar e descartar o diagnóstico de outros tipos de artrite e outras patologias. O diagnóstico é de exclusão e basicamente clínico, não existindo testes laboratoriais específicos para confirmação da doença. Ainda assim, alguns testes podem ser úteis, inclusive para determinar a classificação da doença e identificar pacientes com risco de desenvolver complicações específicas. Entre esses testes estão os laboratoriais incluindo o do FR, anticorpos antinucleares, proteína C reativa, hemograma, teste da função hepática, anticorpos, além de alguns exames por imagem como de ressonância magnética e ultrassonografia.

### **Tratamento - Conjunto de intervenções em saúde atualmente utilizado no manejo da doença/condição de saúde:**

O tratamento para AIJ tem por objetivo prevenir danos nas articulações, cartilagens e ossos, preservar o crescimento, melhorar a mobilidade e minimizar deformidades, fadiga, rigidez e dor do paciente. Por ser complexo, o tratamento deve ser baseado na atuação multidisciplinar de um time de especialistas, incluindo pediatra, reumatologista, oftalmologista, fisioterapeuta, psicólogo, entre outros.

Inicialmente, para tratamento de AIJ é recomendado o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), apenas para alívio da dor e inflamação. Os corticosteroides, como por exemplo a prednisona, também são utilizados em pacientes com subtipo sistêmico ou com uveíte e na forma de injeção local em articulação específica. Outra classe de medicamentos utilizada são os medicamentos antirreumáticos convencionais sintéticos modificadores da doença (csDMARD), sendo o metotrexato (MTX) o mais utilizado desta classe devido a sua aceitável eficácia, baixo custo e facilidade posológica. Estima-se que 65-90% respondam ao tratamento com MTX. Apesar disso, mais da metade das crianças reportam dificuldades em utilizar MTX, principalmente por conta de eventos adversos como náusea, vômitos, anormalidades hepáticas, rash, diarreia, alopecia, ou até mesmo outros eventos raros como cirrose hepática e fibrose pulmonar. Outros estudos apontam que metade das crianças são intolerantes ao MTX.

As opções terapêuticas evoluíram nos últimos anos com a introdução dos medicamentos biológicos antirreumáticos modificadores da doença (bDMARDs), que são agentes direcionados contra moléculas específicas como o fator de necrose tumoral. Dentre esses medicamentos biológicos estão: etanercepte, adalimumabe, abatacepte, e tocilizumabe, aprovados para AIJ no Brasil. Esses medicamentos podem ser utilizados especialmente em pacientes intolerantes ou que não obtiveram resposta ao tratamento com csDMARDs (MTX, por exemplo).

Os medicamentos biológicos são reconhecidos pela sua boa resposta terapêutica e sua eficácia quando administrados em um estágio inicial da doença, combinados com MTX ou prednisona. O uso desses medicamentos deve ser monitorado com cuidado e periodicamente por meio de consultas e exames para avaliar a resposta terapêutica e tratamento de possíveis eventos adversos. É fundamental que o tratamento seja realizado de forma correta, pois a falta de adesão ou interrupção pode levar ao agravamento da doença e da capacidade física.

No caso de pacientes com envolvimento de sacroilíaca, o uso de anti-TNF é recomendado nas seguintes situações: i) paciente com teste adequado com AINE, atividade de doença alta e características de mau prognóstico; ii) pacientes com 3 meses de MTX, com atividade de doença alta independente dos fatores de prognóstico ou moderada com fatores de mau prognóstico associados; iii) paciente com 6 meses de MTX com atividade de doença moderada independente dos fatores de pior prognóstico; iv) paciente com 3 meses de sulfasalazina, com atividade de doença moderada ou alta independente dos fatores de pior prognóstico; e v) paciente com 6 meses de sulfasalazina com atividade de doença baixa e fatores de pior prognóstico.

No Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, as recomendações para o tratamento da AIJ estão contidas no protocolo clínico e diretriz terapêutica (PCDT) para artrite reumatoide, atualizado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) em dezembro de 2017. De acordo com o PCDT, os medicamentos biológicos são recomendados para o tratamento de crianças com AIJ (diagnosticadas com artrite de causa desconhecida antes dos 16 anos, com duração dos sintomas igual ou superior a 6 semanas) com doença persistente após 3 a 6 meses de tratamento com csDMARD. Etanercepte, adalimumabe, abatacepte e tocilizumabe estão incluídos na diretriz. Agências de avaliação de tecnologias em saúde no mundo recomendam imunobiológicos para AIJ, tais como NICE – The National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicine Consortium; SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; e PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee.

### **Prognóstico da doença/condição de saúde:**

A AIJ, juntamente com outras doenças crônicas infanto-juvenis, possui um impacto no desenvolvimento de crianças e jovens. Apesar de haver alguns problemas que são compartilhados por todos com artrite, o efeito da AIJ é bem diferente e mais significativo que da artrite reumatoide, sua forma adulta. O impacto da AIJ pode ser visto não apenas na escola, mas nas relações familiares, vida social, esportes, e basicamente em todo aspecto da vida ativa de um jovem em crescimento. Isso torna necessário, não apenas o tratamento da AIJ, mas também o manejo de fatores relacionados

a questões psicológicas e sociais.

A convivência com limitações físicas e dor pode acarretar em altos níveis de ansiedade, estresse, mau comportamento e depressão, relacionados com a aparência física, aceitação social e incerteza quanto ao futuro. Estudos mais recentes mostram uma melhora nos desfechos sociais específicos (como relacionamentos, casamento e gravidez) em pacientes com AIJ quando comparados com estudos mais antigos que mostram um impacto maior. Crianças com diagnóstico precoce da doença tem demonstrado um melhor perfil psicossocial em comparação com crianças diagnosticadas tardiamente. Outro fator importante está ligado com o lado vocacional de pacientes com AIJ. Estudos apontam que jovens adultos com artrite tem menor probabilidade de estarem empregados, especialmente aqueles em tratamento e com longa duração da doença.

Aproximadamente 10% das crianças com AIJ terão deficiências funcionais severas quando adultos. Além disso, estudam mostraram que a maioria das crianças com AIJ nunca atingem uma remissão de longo prazo e por isso a carga da doença para o paciente, familiares e, em última análise para a sociedade, é alta.

**Qual a incidência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?**

2 a 20 casos/ 100.000 crianças

**Qual a prevalência da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?**

34 casos/100.000 crianças

**Qual a taxa de mortalidade da doença/condição de saúde por 100.000 habitantes?**

7,1/100.000 crianças

**População-alvo**

Delimitar a população-alvo para a tecnologia em saúde em proposição.

**A população-alvo para a utilização da tecnologia em proposição é composta por um grupo específico da população de pacientes com a doença/condição de saúde?**

Sim, a população alvo é formada por um grupo específico de pacientes com a doença/condição de saúde.

**Defina a população-alvo para utilização da tecnologia em saúde:**

Pacientes de 2 a 17 anos de idade com atividade da doença, intolerantes ou refratários ao tratamento convencional por um período mínimo de três meses com pelo menos dois esquemas utilizando drogas modificadoras do curso da doença (csDMCDs) de primeira linha, de forma sequencial ou combinada.

**A população-alvo representa que percentual da população com a doença/condição de saúde?**

59%

**População-alvo - Estimativas anuais**

Considerando a população-alvo e na perspectiva da Saúde Suplementar, fornecer uma estimativa anual quanto ao número de indivíduos que poderá utilizar a tecnologia nos primeiros cinco anos.

**1º ano:**

1336

**2º ano:**

1350

**3º ano:**

1363

**4º ano:**

1377

**5º ano:**

1391

**Referências Bibliográficas**

**Referências bibliográficas completas utilizadas para citação dos dados epidemiológicos da doença/condição de saúde, bem como para delimitação da população-alvo (quando possível, incluir identificador de objeto digital - DOI/link para acesso web):**

Incidência: Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrsch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy

and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):73–81. doi: 10.1002/art.23144.

Prevalência: Yamashita E, Terreri MTRA, Hilário MOE, Len CA. Prevalence of juvenile idiopathic arthritis in children aged 6 to 12 years in Embu das Artes, state of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Reumatol (English Ed.)* 2013;53(6):542–5. doi: 10.1016/j.rbr.2013.04.005

Mortalidade: Shkolnikov V, Barbieri MWJ. The human mortality database. Available at: [www.mortality.org/](http://www.mortality.org/); 2017.

Subgrupo: Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrsch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Jan;58(1):73–81. doi: 10.1002/art.23144

## BLOCO IV - TECNOLOGIA EM SAÚDE

### Categorização da tecnologia em saúde:

Inovação tecnológica

### Caracterização da tecnologia em relação à(s) existente(s) no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde vigente:

Até o momento não há tecnologia existente no Rol para a indicação proposta

### Número de registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

198600003

### Princípio ativo do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

ADALIMUMABE

### Classe terapêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

ANTINFLAMATORIOS ANTIREUMATICOS

### Indicação de uso do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA :

Artrite Idiopática Juvenil Poliarticular  
HUMIRA® (adalimumabe), em combinação com metotrexato, é indicado para reduzir os sinais e sintomas da artrite idiopática juvenil poliarticular ativa moderada a grave em pacientes pediátricos acima de 02 anos de idade que apresentaram resposta inadequada a pelo menos um DMARD. HUMIRA® (adalimumabe) pode ser utilizado em monoterapia naqueles indivíduos intolerantes ao metotrexato ou quando o uso concomitante com metotrexato é inapropriado.

### Nome comercial do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

Humira

### Nome da empresa detentora do registro, conforme informações de registro na ANVISA:

ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA.

### Data do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

24/02/2014

### Vencimento do registro do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

04/2023

### Apresentação do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,4 ML + CAN APLIC + ENV LEN ALCOOL; 20 MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,2 ML + ENV LEN ALCOOL; 40 MG SOL INJ CT 2 CX X 1 FA VD TRANS X 0,8 ML + 1 SER + 1 AGU + 1 ADPT + 2 LEN ALCOOL; 40MG SOL INJ CT 2 BL X SER PREENC VD TRANS X 0,4 ML + ENV LEN ALCOOL

### Forma farmacêutica do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

SOLUÇÃO INJETAVEL

### Via de administração do medicamento, conforme informações de registro na ANVISA:

SUBCUTÂNEA

### Posologia do medicamento, conforme bula profissional registrada na ANVISA:

A dose recomendada de HUMIRA® AC (adalimumabe) para pacientes com artrite idiopática juvenil poliarticular a partir de 02 anos é baseada no peso corporal conforme apresentado na tabela a seguir. Caso necessário, o uso de metotrexato, glicocorticóides, drogas antirreumáticas modificadoras do curso da doença (DMARDs), e/ou analgésicos podem ser continuados durante o tratamento com HUMIRA® AC (adalimumabe). Adalimumabe pode ser disponibilizado em diferentes concentrações e/ou apresentações.



Peso do Paciente:

10 kg a < 30 kg: 20 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias

≥ 30 kg: 40 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias

#### **A administração do medicamento é permitida apenas em ambiente hospitalar?**

Não

#### **A administração do medicamento poderá ocorrer em ambiente:**

Hospitalar

Ambulatorial

#### **Descrever os impactos da tecnologia, em termos de benefícios clínicos, para a morbimortalidade e para qualidade de vida associada a doença/condição de saúde:**

Foram identificadas evidências primárias (n = 10) e secundárias (n = 10) de moderada a alta qualidade que demonstram que bDMARDs possuem eficácia superior, considerando falha terapêutica (risco 51% menor de falha) e redução de sintomas (risco 110% a 180% maior de redução) comparado aos tratamentos convencionais ou placebo. Os resultados identificados demonstram o grande potencial que os bDMARDs possuem no tratamento de AIJ. Para todos desfechos de eficácia avaliados nas metanálises, foi observada uma maior chance (odds ratio) e probabilidade de remissão (risk relative) comparado aos tratamentos convencionais. Isso significa que, a disponibilidade desses medicamentos biológicos pode proporcionar uma nova possibilidade de remissão àqueles pacientes que não tiveram resposta ou que são intolerantes a outros tipos de medicamentos, como o MTX.

Analisando os resultados das metanálises apresentadas para eficácia, pode-se observar que tanto para os ACRs que representam uma melhora no quadro clínico, quanto para AIJ flare que está relacionado a falha terapêutica e piora do status da doença, o resultado foi sempre favorável ao grupo dos bDMARDs.

Para Adalimumabe especificamente, a segurança e eficácia foi avaliada em dois estudos (AIJp I e II) em crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ) ativa ou em curso, que tiveram uma variedade de tipos de início de AIJ (mais frequentemente poliartite com fator reumatoide negativo ou positivo e oligoartrite estendida).

AIJp I: A segurança e eficácia de HUMIRA® (adalimumabe) foram avaliadas em um estudo<sup>34</sup> multicêntrico, randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos, em 171 crianças (de 04 a 17 anos de idade) com artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJ). Na fase aberta introdutória (OL LI), os pacientes foram divididos em 2 grupos, os tratados com MTX (metotrexato) e os não tratados com MTX. Os pacientes que estavam no grupo dos não tratados com MTX, eram pacientes que nunca tinham recebido MTX ou que haviam suspenso o seu uso por pelo menos 2 semanas antes da administração da droga do estudo. Os pacientes mantiveram as doses regulares de AINEs e/ou prednisona (≤ 0,2 mg/Kg/dia ou 10 mg/dia no máximo). Na fase OL LI, todos os pacientes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> até no máximo 40 mg de HUMIRA® (adalimumabe), a cada 14 dias por 16 semanas.

Entre aqueles que responderam até a 16ª semana (n = 144), a resposta pediátrica ACR 30/50/90 foi mantida por até seis anos na fase OLE em pacientes que receberam HUMIRA® (adalimumabe) ao longo do estudo. No geral, 19 pacientes foram tratados por seis anos ou mais, sendo 11 dos 19 pacientes estando no grupo de faixa etária de 04 a 12 anos e os oito restantes, no grupo de faixa etária entre 13 e 17 anos. As respostas gerais foram geralmente melhores, e menos pacientes desenvolveram anticorpos quando tratados com a combinação de HUMIRA® (adalimumabe) e MTX comparados com HUMIRA® (adalimumabe) isoladamente. 27 dos 171 pacientes (15,8%) apresentaram pelo menos um teste positivo para anticorpos anti-adalimumabe nas primeiras 48 semanas do estudo. A porcentagem foi de 5,9% (5/85) na população que recebeu MTX e de 25,6% (22/86) na população sem MTX. A taxa total foi maior que aquela observada nos estudos em adultos com artrite reumatoide (RA). As concentrações médias de adalimumabe nos indivíduos anticorpos anti-adalimumabe positivos foi menor que nos negativos e declinaram a níveis negligenciáveis na maioria dos pacientes anticorpos anti-adalimumabe positivos após a identificação da primeira amostra positiva. Isso pode ter tido impacto na eficácia do produto nessa população, pois a proporção de indivíduos que alcançaram resposta PedACR30 na semana 16 foi menor nos pacientes anticorpos anti-adalimumabe positivos (63,2% comparado a 86,8% nos pacientes anticorpos anti-adalimumabe negativos). Isso também refletiu nos resultados da semana 48 (42,9% vs 64,8%). As taxas de descontinuação devido a eventos adversos, inclusive os graves, foram semelhantes nos pacientes anticorpos anti-adalimumabe positivos e negativos. Considerando estes resultados, HUMIRA® (adalimumabe) é recomendado para o uso em combinação com MTX e para o uso como monoterapia em pacientes cujo o uso de MTX não é apropriado.

AIJp II: A segurança e eficácia de HUMIRA® (adalimumabe) foram avaliadas em um estudo aberto, multicêntrico<sup>35</sup> com 32 crianças (2 a < 4 anos de idade ou com idade acima de 4 e peso < 15 kg) com AIJ poliarticular ativa de intensidade moderada a grave. Os pacientes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (ASC) de HUMIRA® (adalimumabe) até um máximo de 20 mg a cada 14 dias em dose única por via subcutânea, por um período mínimo de 24 semanas. Durante o estudo, a maioria dos pacientes utilizaram metotrexato concomitantemente, com pouco reporte de uso de corticosteróides ou AINEs. Na Semana 12 e na Semana 24, a resposta ACR Pediátrica 30 foi de 93,5% e 90,0%, respectivamente, utilizando a abordagem dos dados observados. As proporções dos pacientes com ACR Pediátrica de 50/70/90 na Semana 12 e na Semana 24 foi de 90,3%/61,3%/38,7% e 83,3%/73,3%/36,7%, respectivamente. Entre aqueles que responderam (ACR Pediátrica 30) na Semana 24 (n=27 dos 30 pacientes), a resposta ACR Pediátrica 30 foi mantida por até 60 semanas, na fase aberta do estudo, em pacientes que receberam HUMIRA® (adalimumabe) durante este período de tempo. Em geral, 20 pacientes foram tratados durante 60 semanas ou mais.

Artrite relacionada a Entesite: A segurança e eficácia de HUMIRA® (adalimumabe) foram avaliadas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, em 46 pacientes pediátricos (com 6 a 17 anos de idade) com artrite relacionada à entesite. Os pacientes foram distribuídos aleatoriamente para receber cada um 24 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal (ASC) de HUMIRA® (adalimumabe) até um máximo de 40 mg, ou placebo a cada 14 dias, durante 12 semanas. O período duplo-cego foi seguido por um período aberto (OL), durante o qual os pacientes receberam 24 mg/m<sup>2</sup> por ASC de HUMIRA® (adalimumabe) até um máximo de 40 mg por via subcutânea a cada 14 dias por um período adicional de até 192 semanas. O endpoint primário foi definido pela alteração da porcentagem, do número de articulações ativas com artrite (inchaço não devido à deformidade ou articulações com perda de movimento somado à dor e/ou sensibilidade), até a Semana 12 a partir do baseline, que foi alcançada com a diminuição percentual média de -62,6% em pacientes no grupo HUMIRA® (adalimumabe) comparado a -11,6% em pacientes do grupo placebo.

Melhora no número de articulações ativas com artrite foi mantida durante o período aberto do estudo até a semana 156. A maioria dos pacientes demonstraram melhora clínica nos endpoints secundários, tais como número de locais com

entesite, contagem de articulações sensíveis (TJC), contagem de articulações inchadas (SJC), resposta pediátrica ACR 50 e resposta pediátrica ACR 70, mantendo-se essas melhorias durante o período OL até a Semana 156 do estudo.

**Descrever os eventos adversos associados a utilização do medicamento, a gravidade destes eventos e a frequência com que ocorrem:**

Foram identificadas evidências primárias (n = 10) e secundárias (n = 10) de moderada a alta qualidade que demonstram que bDMARDs possuem similar perfil de segurança, considerando eventos adversos totais, graves e descontinuação por eventos adversos comparado aos tratamentos convencionais ou placebo. Os bDMARDs mostraram possuir um bom perfil de segurança de forma que não foram detectadas diferenças estatísticas para os desfechos gerais avaliados nas metanálises. Vale ressaltar ainda que o número de pacientes no grupo dos bDMARDs que tiveram ao menos um evento adverso foi comparável ao grupo controle e a taxa de eventos adversos graves foi baixa, bem como o número de pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos.

**Existe a necessidade de outras tecnologias de apoio (diagnóstico ou terapêutico) para execução da tecnologia proposta?**

Não

**Considerando a indicação proposta para a tecnologia, quanto a avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS - CONITEC:**

A tecnologia já foi avaliada pela CONITEC e recebeu recomendação para incorporação no SUS

**Especificar relatório da CONITEC:**

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Artrite Idiopática Juvenil, Março de 2019

**A tecnologia em proposição está contemplada em um PCDT do Ministério da Saúde?**

Sim

**Especificar PCDT :**

PCDT Artrite Reumatoide, 2017

**Qual a indicação de uso da tecnologia em saúde no PCDT?**

No Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro, as recomendações para o tratamento da AIJ estão contidas no protocolo clínico e diretriz terapêutica (PCDT) para artrite reumatoide, atualizado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC) em dezembro de 2017. De acordo com o PCDT, os medicamentos biológicos são recomendados para o tratamento de crianças com AIJ (diagnosticadas com artrite de causa desconhecida antes dos 16 anos, com duração dos sintomas igual ou superior a 6 semanas) com doença persistente após 3 a 6 meses de tratamento com csDMARD.

**No âmbito da Saúde Suplementar, a tecnologia em proposição demanda o estabelecimento de uma DUT ou a alteração de uma DUT já existente (caso o procedimento já esteja contemplado no Rol)?**

Sim

**Apresente, de forma clara e objetiva, a proposta de DUT para tecnologia em saúde em proposição:**

Cobertura obrigatória de imunobiológicos subcutâneos e intravenosos quando preenchidos os seguintes critérios: Pacientes de 2 a 17 anos de idade com atividade da doença, refratários ao tratamento convencional por um período mínimo de três meses com pelo menos dois esquemas utilizando drogas modificadoras do curso da doença (csDMARDs) de primeira linha, de forma sequencial ou combinada.

Definição da atividade da doença de acordo com a diretriz de tratamento do Colégio Americano de Reumatologia:

Pacientes com envolvimento de sacroilíaca

Níveis de atividade de doença:

1. Atividade de doença baixa: (deve apresentar todos)

- a. Flexão normal da coluna lombar
- b. Níveis de VHS ou PCR normais
- c. Avaliação global do médico da atividade global da doença < 4 de 10
- d. Avaliação global do paciente/pais do bem-estar geral < 2 de 10

2. Atividade de doença moderada:

- a. 1 ou mais características de baixa atividade da doença e menos de 2 características de alta atividade da doença

3. Atividade de doença alta: (deve apresentar pelo menos 2)

- a. VHS ou PCR maior que o dobro do limite superior do normal
- b. Avaliação global do médico da atividade global da doença ≥ 7 de 10
- c. Avaliação global do paciente/pais do bem-estar geral ≥ 4 de 10

Fatores de pior prognóstico

Dano radiográfico de qualquer articulação (erosão ou diminuição do espaço articular)

Paciente com história de artrite de 5 ou mais articulações

Níveis de atividade de doença

1. Baixa atividade da doença (deve satisfazer todos):

- a. 4 ou menos articulações ativas
- b. VHS ou PCR normal

- c. Avaliação global do médico da atividade global da doença <4 de 10
- d. Avaliação global do paciente / país do bem-estar geral <2 de 10
- 2. Atividade de doença moderada:
- 3. 1 ou mais características de baixa atividade da doença e menos de 3 características de alta atividade da doença
- Atividade de doença alta (deve satisfazer pelo menos 3)
  - a. 8 ou mais articulações ativas
  - b. VHS ou PCR maior do que o dobro do limite superior do normal
- c. Avaliação global do médico da atividade global da doença  $\geq 7$  de 10
- d. Avaliação global do paciente/país do bem-estar geral  $\geq 5$  de 10

Fatores de pior prognóstico (deve satisfazer pelo menos 1)

Artrite do quadril ou coluna cervical

Fator reumatóide positivo OU anticorpo anti-peptídeo citrulinado cíclico (anti CCP)

Danos radiográficos (erosões ou estreitamento do espaço articular por radiografia)

Paciente com AIJ sistêmica com fatores sistêmicos ativos e sem artrite ativa

Níveis de atividade da doença

- 1. Febre ativa e avaliação global do médico da atividade global da doença <7 de 10
  - 2. Febre ativa e fatores sistêmicos de alta atividade da doença (por exemplo serosite significativa) que resulta em avaliação global do médico da atividade global da doença  $\geq 7$  de 10
- Fatores de pior prognóstico: 6 meses de doença sistêmica ativa, definida como febre, marcadores inflamatórios elevados, e necessidade de tratamento com glicocorticoides sistêmicos

Paciente com AIJ sistêmica com artrite ativa e sem fatores sistêmicos ativos

Níveis de atividade de doença

- 1. Baixa atividade da doença (deve satisfazer todos):
  - a. 4 ou menos articulações ativas
  - b. VHS ou PCR normal
- c. Avaliação global do médico da atividade global da doença <4 de 10
- Avaliação global do paciente / país do bem-estar geral <2 de 10
- 2. Atividade da doença moderada:
  - a. 1 ou mais características de baixa atividade da doença e menos de 3 características de alta atividade da doença
- 3. Atividade de doença alta (deve satisfazer pelo menos 3)
  - a. 8 ou mais articulações ativas
  - b. VHS ou PCR maior do que o dobro do limite superior do normal
- c. Avaliação global do médico da atividade global da doença  $\geq 7$  de 10
- d. Avaliação global do paciente/país do bem-estar geral  $\geq 5$  de 10

Fatores de pior prognóstico (deve satisfazer pelo menos 1)

Artrite do quadril

Danos radiográficos (erosões ou estreitamento do espaço articular por radiografia)

#### **Justifique a proposta de DUT para a tecnologia em saúde em proposição:**

Diretriz de utilização desenvolvida a partir das diretrizes do Colégio Americano de Reumatologia e em concordância com as recomendações das principais agências de avaliação de tecnologia em saúde (NICE, o SMC, o CADTH e o PBAC), incluindo o novo PCDT elaborado pela CONITEC, exclusivamente para AIJ, que se encontra em processo de consulta pública

#### **Anexar bula profissional do medicamento registrada na ANVISA - ENVIO OBRIGATÓRIO:**

[Download](#)

### **BLOCO V - TECNOLOGIA ALTERNATIVA (COMPARADOR)**

#### **O Rol de Procedimentos possui uma ou mais tecnologias alternativas a tecnologia em saúde em proposição?**

Não

#### **Listar, caso existentes, tecnologias alternativas que não estão contempladas no Rol (quando pertinente, fazer referência ao nome e código da tecnologia em tabela profissional e/ou na TUSS):**

Os imunobiológicos subcutâneos e intravenosos são hoje os únicos medicamentos registrados na ANVISA com indicação para a população apresentada nesta submissão.

### **BLOCO VI - EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS**

#### **Anexar parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática - ENVIO OBRIGATÓRIO:**

[Download](#)

### **Pergunta de Pesquisa**



Apresentação da estratégia PICO formulada para busca das evidências científicas incluídas no parecer técnico-científico – PTC/revisão sistemática.

**Definir a População:**

Pacientes com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) que apresentam resposta insatisfatória a um ou mais DMARDs;

**Definir a Intervenção:**

Tocilizumabe (TOC), adalimumabe (ADA), etanercepte (ETA), abatacepte (ABA) (bDMARDs) em monoterapia ou associado a csDMARD;

**Definir o Comparador:**

Placebo ou csDMARDs;

**Definir o Desfecho (Outcome):**

ACR30, ACR50, ACR70, AIJ flare, incidência de evento adverso, incidência de evento adverso grave, descontinuação de tratamento devido a evento adverso.

**Textos completos**

Anexar somente um documento em cada caixa de seleção. Tamanho máximo do arquivo em cada caixa: 1 mb.

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

[Download](#)

**Texto completo de evidência científica referenciada no PTC/Revisão sistemática:**

**Download****BLOCO VII - DADOS ECONÔMICOS****Qual tipo de estudo de avaliação econômica em saúde (AES) foi realizado?**

Custo-efetividade

**Anexar estudo de avaliação econômica em saúde (AES) - ENVIO OBRIGATÓRIO:****Download****Anexar análise de impacto orçamentário (AIO) - ENVIO OBRIGATÓRIO:****Download****Planilha - Modelo econômico (OPCIONAL):****Download****BLOCO VIII - CAPACIDADE INSTALADA****A administração do medicamento requer recursos físicos ou humanos especializados?**

Sim

**Especificar os recursos especializados necessários:**

Médicos Reumatologistas são necessários para prescrição, monitoramento da aplicação e acompanhamento do tratamento.

**Na perspectiva da saúde suplementar, estes recursos especializados estão disponíveis em âmbito nacional?**

Sim

**Justifique a afirmação quanto a disponibilidade de recursos físicos e/ou humanos especializados em âmbito nacional:**

Médicos reumatologistas por Unidade Federativa em março de 2019 (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?cnes/cnv/prd02br.def>):

ACRE – AC: 1  
ALAGOAS – AL: 21  
AMAPÁ – AP: 3  
AMAZONAS – AM: 15  
BAHIA – BA: 34  
CEARÁ – CE: 36  
DISTRITO FEDERAL – DF: 48  
ESPÍRITO SANTO – ES: 33  
GOIÁS – GO: 33  
MARANHÃO – MA: 16  
MATO GROSSO – MT: 21  
MATO GROSSO DO SUL – MS: 17  
MINAS GERAIS – MG: 102  
PARÁ – PA: 29  
PARAÍBA – PB: 36  
PARANÁ – PR: 70  
PERNAMBUCO – PE: 65  
PIAUÍ – PI: 14  
RIO DE JANEIRO – RJ: 194  
RIO GRANDE DO NORTE – RN: 26  
RIO GRANDE DO SUL – RS: 82  
RONDÔNIA – RO: 8  
RORAIMA – RR: 1  
SANTA CATARINA – SC: 47  
SÃO PAULO – SP: 470  
SERGIPE – SE: 9  
TOCANTINS – TO: 8

A busca via TabNet permite identificar médicos reumatologistas que atendem SUS (SIM SUS = não significa apenas SUS), aqueles que não atendem SUS (NÃO SUS) e todas as categorias, o que corresponde à soma de SIM e NÃO. Tendo em vista que na categoria SIM para SUS também existem profissionais que atendem por operadora de plano de saúde e ainda que na categoria NÃO SUS os profissionais não necessariamente atendem por operadora de plano de saúde, considerou-se mais apropriado apresentar a busca para todos, já que ao considerar NÃO SUS os valores poderiam ser muito subestimados.

**Criação :** 29/04/2019 08:22:03**Atualização :** 30/04/2019 13:58:59**Enviar por Email**

Caso queira enviar essa ficha por email preencha o nome e email do destinatário.

Nome:\* 

Texto:

Email:\* **Enviar Email**