

## FORMROL MEDICAMENTOS - CICLO 2019/2020



## DECLARAÇÃO

- |  |     |
|--|-----|
| <b>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?</b>                          | Sim |
| <b>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?</b> | Sim |
| <b>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?</b>   | Sim |
| <b>Declara estar ciente que é obrigatório o envio dos textos completos das evidências científicas referenciadas no parecer técnico-científico - PTC/revisão sistemática?</b>   | Sim |
| <b>Declara que as informações prestadas neste formulário eletrônico são verdadeiras?</b>   | Sim |

## BLOCO I - IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE

## Proponente:

Pessoa Jurídica

## CNPJ :

33.653.080/0001-33

## Razão social :

Sociedade Brasileira de Pediatria

## E-mail da pessoa jurídica:

sbp@sbp.com.br

## Telefone da pessoa jurídica :

(21) 2548-1999

## Endereço da pessoa jurídica :

R. Santa Clara, 292

**Cidade da pessoa jurídica:**

Rio de Janeiro

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

RJ

**CEP da pessoa jurídica:**

22041-012

**Representação no âmbito do COSAÚDE:**

Conselho ou Associação de profissionais de saúde

**Conselho/Associação profissional:**

Medicina

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

14952319768

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

Sheila Knupp Feitosa Barbosa

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

sheila\_knupp@hotmail.com

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

(21) 9997-65061

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

Medica Pediatra Reumatologista

**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 - Etanercepte

**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 (etanercepte) 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 (MMDCs) 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: oligoarticular 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 (MMCDs) 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, Wahrisch 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:**

102160251

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

Etanercepte

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

ANTINFLAMATORIOS

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

Enbrel® está indicado no tratamento da artrite idiopática juvenil com curso poliarticular em crianças e adolescentes a partir de 2 anos de idade que apresentaram resposta insatisfatória a um ou mais DMARDs (drogas antirreumáticas modificadoras da doença).

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

Enbrel

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

LABORATÓRIOS PFIZER LTDA

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

10/04/2017

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

03/2023

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

25 MG PÓ LIOF INJ CT C/ 4 EST C/ 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1ML + 2 AGU + 2 LENÇOS; 25 MG PÓ LIOF INJ CT 4 EST X 1 FA VD INC + 1 SER PREENCH DIL X 1 ML + 1 AGU+ 1 ADAPT + 2 LENÇOS

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

PO LIOFILO INJETAVEL + SOLUÇÃO DILUENTE

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

SUBCUTÂNEA

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

Uso em menores ( $\geq 2$  e  $< 18$  anos): A dose recomendada para pacientes pediátricos de  $\geq 2$  e  $< 18$  anos com AIJ poliarticular ativa é de 0,4 mg/kg (máximo de 25 mg por dose) administrada duas vezes por semana em injeção subcutânea com intervalo de 3-4 dias entre as doses, ou 0,8 mg/kg (máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana.

Glicocorticoides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) ou analgésicos podem ser mantidos durante o tratamento com Enbrel®.

A descontinuação do tratamento deve ser considerada em pacientes que não apresentam resposta após um período de quatro meses.

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

Não

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

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 os 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 etanercept especificamente, a segurança e a eficácia foram avaliadas em um estudo de duas partes em 69 crianças com artrite idiopática juvenil poliarticular que tiveram vários tipos de acometimento de artrite idiopática juvenil. Foram incluídos pacientes entre 4 e 17 anos de idade, com artrite idiopática juvenil poliarticular ativa, de moderada a grave, refratária ou intolerante a metotrexato; os pacientes permaneceram com uma dose estável de uma única droga antiinflamatória não esteroidal e/ou prednisona ( $\leq 0,2$  mg/kg/dia ou máximo de 10 mg). Na 1ª parte, todos os pacientes receberam 0,4 mg/kg (máximo de 25 mg por dose) de Enbrel® por via subcutânea duas vezes por semana. Na 2ª parte, os pacientes com uma resposta clínica no dia 90 foram randomizados para continuar recebendo Enbrel® ou receber placebo durante quatro meses e foram avaliados para agudização da doença. As respostas foram medidas usando a ACR Pedi 30, definida como melhora  $\geq 30\%$  em pelo menos três de seis e piora  $\geq 30\%$  em não mais do que um de seis critérios de Artrite Idiopática Juvenil, incluindo contagem de articulações acometidas, limitação de movimento, avaliação global do médico e paciente/pais, avaliação funcional, e Velocidade de Hemossedimentação (VHS). Recidiva da doença foi definida como piora  $\geq 30\%$  em três de seis critérios para artrite idiopática juvenil e melhora de  $\geq 30\%$  em não mais de um de seis critérios de artrite idiopática juvenil e um mínimo de 2 articulações acometidas. Na 1ª parte do estudo, 51 de 69 (74%) pacientes demonstraram uma resposta clínica e passaram para 2ª parte. Na 2ª parte, 6 de 25 pacientes (24%) que continuaram recebendo Enbrel® recidivaram da doença em comparação com 20 de 26 (77%) dos pacientes que receberam placebo ( $p = 0,007$ ). No início da 2ª parte, o tempo



médio para recidiva foi  $\geq 116$  dias para os pacientes que receberam Enbrel® e 28 dias para os pacientes que receberam placebo. Cada componente dos critérios de AIJ piorou no braço que recebeu placebo e permaneceu estável ou melhorou no braço que continuou a receber Enbrel®. Os dados sugerem a possibilidade de uma maior taxa de recidiva entre aqueles pacientes com VHS inicial elevado. Dos pacientes que mostraram resposta clínica em 90 dias e entraram para a 2a parte do estudo, alguns dos que receberam Enbrel® continuaram melhorando do mês 3 ao mês 7, enquanto que aqueles que receberam placebo não melhoraram. Em um estudo aberto, de extensão de segurança, 58 pacientes pediátricos do estudo acima referido (a partir de 4 anos de idade no momento da inscrição) continuaram a receber o Enbrel® por até 10 anos. Taxas de eventos adversos graves e infecções graves não aumentaram com a exposição em longo prazo. Não foram feitos estudos em pacientes com artrite idiopática juvenil para avaliar os efeitos da terapia contínua com Enbrel® naqueles que não responderam dentro dos 3 primeiros meses da terapia com Enbrel® nem para avaliar a combinação com metotrexato. Além disso, os estudos não foram conduzidos para avaliar os efeitos da interrupção ou redução da dose recomendada de Enbrel® após seu uso em longo prazo em pacientes com AIJ. A segurança em longo prazo com monoterapia com Enbrel® (n = 103), Enbrel® mais metotrexato (n = 294), ou monoterapia com metotrexato (n = 197) foi avaliada por até três anos em um registro de 594 crianças de 2 a 18 anos com artrite idiopática juvenil, 39 dos quais tinham entre 2 a 3 anos de idade. Em geral, as infecções foram mais comumente relatadas em pacientes tratados com Enbrel® comparado ao metotrexato (3,8 versus 2%), e as infecções associadas ao uso de Enbrel® eram de natureza mais grave.

**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 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 (csDMCDs) 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  $\geq 7$  de 10
- c. Avaliação global do paciente/pais do bem-estar geral  $\geq 4$  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 / pais 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/pais 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/prid02br.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 :** 04/05/2019 13:26:00

**Atualização :** 04/05/2019 14:10:34

#### Enviar por Email

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

Nome:\*

Texto:

Email:\*



Enviar Email