

**Medicamentos antirreumáticos biológicos  
modificadores da doença para artrite idiopática  
juvenil**

**Dossiê de valor (COSAÚDE)**

**Documento principal**



## **DOCUMENTO PRINCIPAL**

---

**Dossiê de valor de medicamentos antirreumáticos biológicos modificadores da doença para artrite idiopática juvenil.**

Esse dossiê é fornecido com propósito de ser usado para avaliação de medicamentos antirreumáticos biológicos modificadores da doença para efeito de incorporação no Sistema de Saúde Suplementar para artrite idiopática juvenil.

Assegura-se a acurácia de qualquer parte desse dossiê se utilizada unicamente no contexto do documento como um todo.

## SUMÁRIO

---

|   |    |
|---|----|
| IDENTIFICAÇÃO DO PROPONENTE .....                                 | 13 |
| PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO.....                                      | 13 |
| PROBLEMA DE SAÚDE .....   | 14 |
| 1.1. VISÃO GERAL DA DOENÇA E EPIDEMIOLOGIA.....                   | 14 |
| 1.2. IMPACTO DA DOENÇA.....                                       | 16 |
| 1.3. ABORDAGEM TERAPÊUTICA E TECNOLOGIAS ALTERNATIVAS .....       | 17 |
| DESCRIÇÃO DAS TECNOLOGIAS EM SAÚDE .....                          | 21 |
| 2.1. RECOMENDAÇÕES DAS AGÊNCIAS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA .....  | 22 |
| 2.2. PROPOSTA DE DIRETRIZ DE UTILIZAÇÃO - DUT.....                | 25 |
| DOMÍNIO CLÍNICO.....  | 28 |
| 3.1. PERGUNTA.....  | 28 |
| 3.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE .....                             | 29 |
| 3.3. BUSCA DE EVIDÊNCIAS.....                                     | 30 |
| 3.4. EXTRAÇÃO DE DADOS E AVALIAÇÃO DAS EVIDÊNCIAS .....           | 31 |
| 3.5. RESULTADOS DAS BUSCAS .....                                  | 31 |
| 3.6. AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS REGISTROS SELECIONADOS .....           | 38 |
| 3.7. SÍNTESE DAS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....                      | 40 |
| 3.8. LIMITAÇÕES DO DOMÍNIO CLÍNICO .....                          | 46 |
| DOMÍNIO ECONÔMICO.....  | 48 |
| 4.1. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – DESENHO .....                 | 48 |
| 4.1.1. POPULAÇÃO .....  | 49 |
| 4.1.2. INTERVENÇÃO E COMPARADORES.....                            | 49 |
| 4.1.3. DESFECHOS – MEDIDAS DE EFETIVIDADE .....                   | 49 |
| 4.1.4. MODELO ESCOLHIDO.....                                      | 49 |
| 4.1.5. HORIZONTE TEMPORAL.....                                    | 51 |
| 4.1.6. EFEITOS .....  | 51 |
| 4.1.7. PERSPECTIVA .....  | 51 |
| 4.1.8. CUSTOS .....   | 51 |
| 4.1.9. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....                              | 53 |
| 4.1.10. SUPOSIÇÕES DO MODELO.....                                 | 54 |
| 4.2. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE – RESULTADOS .....              | 54 |
| 4.2.1. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE .....              | 54 |
| 4.2.2. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA..... | 57 |
| 4.2.3. CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE .....        | 59 |
| 4.3. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – DESENHO .....              | 59 |
| 4.3.1. POPULAÇÃO .....  | 60 |
| 4.3.2. DINÂMICA DE MERCADO – MARKET SHARE .....                   | 61 |
| 4.3.3. HORIZONTE TEMPORAL.....                                    | 62 |
| 4.3.4. PERSPECTIVA .....  | 62 |
| 4.3.5. CUSTOS .....   | 62 |
| 4.3.6. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....                              | 62 |
| 4.3.7. SUPOSIÇÕES DO MODELO .....                                 | 62 |
| 4.4. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – RESULTADOS .....           | 63 |

|   |    |
|---|----|
| 4.4.1. RESULTADOS DETERMINÍSTICOS DO CASO-BASE .....  | 63 |
| 4.4.2. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA MULTIVARIADA .....                           | 63 |
| 4.4.3. CONCLUSÕES SOBRE ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....   | 64 |
| RECOMENDAÇÕES FINAIS .....  | 65 |
| APÊNDICES .....   | 75 |
| APÊNDICE I – ESTRATÉGIAS DE BUSCAS. ....  | 75 |
| APÊNDICE II – ESTUDOS EXCLUÍDOS NA FASE DE LEITURA NA ÍNTEGRA .....                                       | 78 |
| APÊNDICE III – PRINCIPAIS DESFECHOS CLÍNICOS EXTRAÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA. ....                       | 80 |
| APÊNDICE IV – FOREST PLOT DAS SUBANÁLISES REALIZADAS PARA AS METANÁLISES DE ALTA<br>HETEROGENEIDADE. .... | 81 |
| APÊNDICE V – RACIONAL DOS CUSTOS DOS MEDICAMENTOS. ....   | 83 |

## LISTA DE FIGURAS

---

|  |           |
|--|-----------|
| Figura 1. Recomendações de tratamento para pacientes com características sistêmicas ativas e graus variáveis de sinovite. ....                                       | 18        |
| Figura 2. Recomendações de tratamento para pacientes com histórico de artrite de cinco articulações ou mais. ....  | 19        |
| Figura 3. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ADA, ABA) versus controle para o desfecho AIJ flare. ....                                  | 42        |
| Figura 4. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ADA) versus controle para o desfecho ACR30. ....   | 43        |
| Figura 5. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ADA) versus controle para o desfecho ACR50. ....   | 43        |
| Figura 6. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ADA) versus controle para o desfecho ACR70. ....   | 43        |
| Figura 7. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ADA) versus controle para o desfecho ACR90. ....  | 44        |
| Figura 8. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ABA) versus controle para o desfecho nº de pacientes com EA. ....                          | 45        |
| Figura 9. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ABA, ADA) versus controle para o desfecho nº de pacientes com EA grave. ....               | 45        |
| Figura 10. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ADA) versus controle para o desfecho nº de pacientes com descontinuação devido a EA. .... | 45        |
| Figura 11. Modelo conceitual. ....   | 50        |
| Figura 12. Análise de custo-efetividade. ....  | 55        |
| <b>Figura 13. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade. ....</b>   | <b>57</b> |
| Figura 14. Scatterplot de custo-efetividade. ....  | 58        |
| Figura 15. Diagrama de Tornado: análise de sensibilidade univariada. ....  | 58        |
| Figura 16. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário. ....  | 60        |

## LISTA DE TABELAS

---

|   |           |
|---|-----------|
| Tabela 1. Caracterização das revisões sistemáticas.....   | 33        |
| Tabela 2. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.....  | 34        |
| Tabela 3. Principais aspectos metodológicos e resultados das revisões sistemáticas selecionadas para atualização..... | 35        |
| Tabela 4. Principais aspectos metodológicos e resultados dos ensaios clínicos selecionados para atualização.....      | 36        |
| Tabela 5. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v 2.0).....  | 38        |
| Tabela 6. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).....   | 38        |
| Tabela 7. Avaliação da qualidade da evidência - GRADE.....  | 40        |
| Tabela 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....  | 48        |
| Tabela 9. Probabilidades de transição.....  | 51        |
| <b>Tabela 10. Custos.....</b>   | <b>53</b> |
| Tabela 11. Resultados da análise de custo-efetividade (caso-base).....  | 56        |
| Tabela 12. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.....                                    | 61        |
| Tabela 13. Dinâmica de mercado proposta.....  | 61        |
| Tabela 14. Estimativa da população usuária considerando os cenários.....  | 62        |
| Tabela 15. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).....   | 63        |
| Tabela 16. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).....   | 63        |

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

|                |  |
|----------------|--|
| <b>ABA</b>     | Abatecepte   |
| <b>ACE</b>     | Análise de custo-efetividade   |
| <b>ADA</b>     | Adalimumabe  |
| <b>AIO</b>     | Análise de impacto orçamentário  |
| <b>ANVISA</b>  | Agência Nacional de Vigilância Sanitária                                 |
| <b>ATS</b>     | Avaliação de tecnologias em saúde  |
| <b>CADTH</b>   | <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>              |
| <b>CONITEC</b> | Comissão Nacional de Incorporação de Novas Tecnologias no SUS            |
| <b>EMA</b>     | <i>European Medicines Agency</i>   |
| <b>ETA</b>     | Etanercepte  |
| <b>FDA</b>     | <i>U S Food and Drug Administration</i>                                  |
| <b>GRADE</b>   | <i>Grading of recommendations assessment, development and evaluation</i> |
| <b>IQWiG</b>   | <i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care;</i>              |
| <b>NHS</b>     | <i>National Health Service</i>   |
| <b>NICE</b>    | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>             |
| <b>OMS</b>     | Organização Mundial da Saúde   |
| <b>PBAC</b>    | <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>                        |
| <b>RCEI</b>    | Relação de custo-efetividade incremental                                 |
| <b>SBU</b>     | <i>Swedish Council on Health Technology Assessment</i>                   |
| <b>SIGN</b>    | <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>                       |
| <b>SMC</b>     | <i>Scottish Medicine Consortium</i>                                      |
| <b>SSS</b>     | Sistema de saúde suplementar   |
| <b>TOC</b>     | Tocilizumabe   |
| <b>SUS</b>     | Sistema Único de Saúde   |
| <b>WHO</b>     | <i>World Health Organization</i>   |



## RESUMO EXECUTIVO

---

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>Título</b>                  | Proposta de Incorporação de medicamentos antirreumáticos biológicos modificadores da doença (bDMARDs) para artrite idiopática juvenil (AIJ)  |
| <b>Descrição da tecnologia</b> | O presente dossiê avalia quatro medicamentos biológicos desenvolvido para atuação em alvos específicos: etanercepte, adalimumabe, tocilizumabe e abatacepte. Todos são indicados para pacientes com AIJ, em específico aqueles que falharam ou são intolerantes a tratamentos convencionais como MTX   |
| <b>Mecanismo de ação</b>       | <p>Abatacepte - Inibe a ativação dos linfócitos T.</p> <p>Adalimumabe - Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF<math>\alpha</math>) ao se ligar aos receptores de TNF na superfície celular.</p> <p>Etanercepte - Anti-TNF: inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF<math>\alpha</math>) ao se ligar aos receptores de TNF na superfície celular.</p> <p>Tocilizumabe - Inibe a sinalização mediada pelos receptores de interleucina-6 (IL-6).</p>  |
| <b>Justificativa</b>           | <p>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.</p> <p>O tratamento de AIJ é composto por anti-inflamatórios não esteroides, corticosteroides e medicamentos antirreumáticos convencionais sintéticos modificadores da doença (csDMARDs), tais como metotrexato. Entretanto, há pacientes com intolerância ou resposta insuficiente a estas terapias, para os quais a opção de tratamento com bDMARDs não constam no rol do sistema de saúde suplementar.</p> <p>Evidências de moderada a alta qualidade demonstram que bDMARDs apresentam eficácia superior, considerando tanto falha</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>terapêutica (risco 51% menor de falha) quanto redução de sintomas (probabilidade 110% a 180% maior de redução dos sintomas), e similar perfil de segurança, quando comparado aos tratamentos convencionais ou placebo.</p> <p>Assim, fica evidente a importância da incorporação dos bDMARDs 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 refratários ou intolerantes a terapia convencional, os quais 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.</p>  |
| <b>População-alvo</b>                            | Crianças e adolescentes com AIJ, intolerantes ou com resposta insatisfatória a csDMARDs.  |
| <b>Descrição da evidência científica clínica</b> | <p>Foram identificadas evidências primárias (n = 10) e secundárias (n = 10) de moderada a alta qualidade que demonstram que bDMARDs possuem eficácia superior, independente do desfecho considerado, e similar perfil de segurança em comparação aos tratamentos convencionais ou placebo.</p> <p>As revisões sistemáticas incluídas demonstram um grande benefício clínico para os bDMARDs. Amarylo et al. (2016), Tarp et al. (2016) e Otten et al. (2013) realizaram metanálises em rede avaliando os medicamentos biológicos, e todos concluíram que não houve diferenças de eficácia na comparação entre os medicamento biológicos. Além disso, foi observada uma melhor resposta frente ao placebo/comparador. Kemper et al. (2011) e (2012) realizaram uma metanálise comparando a eficácia dos bDMARDs versus controle, e detectaram um maior número de pacientes que apresentaram AIJ flare no grupo controle (RR 0.48 [0.36-0.63]). Shepherd et al. (2016) também demonstraram superioridade dos bDMARDs versus controle, para os desfechos ACRs e AIJ flare.</p> <p>As revisões incluídas demonstram um bom perfil de segurança dos bDMARDs e alguns importantes resultados podem ser apresentados. Amarylo et al. (2016) identificaram uma taxa de eventos adversos grave variando entre 0-8% nos estudos que avaliavam pacientes com AIJ poliarticular, sem diferenças estatísticas para o desfecho evento</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>adverso na comparação bDMARDs versus placebo. Tarp et al. (2016) obtiveram resultado parecido na avaliação de pacientes com AIJ sistêmica, reportando que o risco de evento adverso grave foi similar na comparação entre os bDMARDs e também versus placebo. Shepherd (2016) também reportaram uma proporção similar de EA e EA graves entre bDMARDs e controle.</p> <p>Todas metanálises realizadas nesse dossiê demonstraram superioridade dos medicamentos biológicos em comparação com o grupo controle. Associados a essa resposta terapêutica, os bDMARDs mostraram possuir um bom perfil de segurança de forma que não foram detectadas diferenças estatísticas para os desfechos gerais avaliados nas metanálises.</p>   |
| <b>Qualidade da evidência</b>              | <p>AIJ Flare – Alta;</p> <p>ACR30, ACR50, ACR70 e ACR90 – Moderada;</p> <p>EA – Moderada;</p> <p>EA grave – Alta;</p> <p>DEA – Alta.</p>   |
| <b>Descrição das avaliações econômicas</b> | <p><i>Análise de custo-efetividade</i></p> <p>A análise determinística demonstrou que o tratamento baseado em bDMARDs apresenta maior custo e efetividade ao ser comparado com csDMARDs. Foi verificado que o tratamento baseado em bDMARDs apresenta um custo adicional de R\$ 44.080,41 e uma efetividade incremental de 37% quando comparado a csDMARD. Os bDMARDs apresentam uma razão custo-efetividade incremental de R\$ 118.060,49 por paciente adicional que atinge ACR70.</p> <p>De uma forma pragmática a interpretação desses resultados é que os pacientes que utilizam o tratamento médico baseado em bDMARDs ao longo de um ano apresentam uma probabilidade 37% superior de alcançar o ACR70 e consequente inativação da doença, com um custo adicional de R\$ 44.080,41, quando comparado ao tratamento com csDMARD.</p> <p><i>Análise de impacto orçamentário</i></p> <p>Foi verificado que no cenário proposto, com a implementação dos bDMARDs para o tratamento de pacientes com artrite idiopática</p> |

infantil, os resultados apontam um investimento adicional de aproximadamente R\$ 45 milhões ao longo de 5 anos, quando comparado ao cenário atual, na análise mais conservadora. Esse investimento garantiria a continuidade do tratamento para os pacientes com AIJ, que é uma doença de natureza crônica e por isso exige diferentes linhas de tratamento. Se considerarmos o número total de beneficiários do sistema de saúde suplementar segundo a ANS, de 47.328.703, esse valor representa um incremento médio de R\$ 0,19 ao ano (ou menos de R\$ 0,02/mês) por beneficiário do sistema de saúde suplementar.

#### **Recomendação**

As principais agências de avaliação de tecnologia no mundo recomendaram o uso dos medicamentos imunobiológicos para o tratamento da AIJ, incluindo a CONITEC. O presente dossiê, em conformidade com essas análises, conclui por uma recomendação favorável à incorporação de imunobiológicos subcutâneos e intravenosos para o tratamento de pacientes com AIJ intolerantes ou com resposta insatisfatória a csDMARDs.

ACR: *American College of Rheumatology* (redução percentual de sintomas em relação ao tempo basal); EA: evento adverso; DEA: descontinuação devido a evento adverso; NA: Não aplicável.

## **Identificação do Proponente**

---

Razão Social: Acredite - Amigos da Criança com Reumatismo

CNPJ: 04.776.037/0001-67

E-mail: contato@acredite.org.br

Telefone: (11) 5083-4380

Representação no âmbito do COSAUDE:

Associação ou representante de pacientes

### **Responsáveis:**

Dr. Claudio Arnaldo Len

Medico Reumatologista Pediatra

CPF: 125.515.608-29

E-mail: claudiolen@gmail.com

Telefone: (11) 9919-48812

## **Proposta de Atualização**

---

Incorporação de nova tecnológica em saúde no Rol:

- Imunobiológicos subcutâneos e intravenosos para o tratamento de Artrite Idiopática Juvenil

### 1.1. Visão Geral da Doença e Epidemiologia

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 <sup>1,2</sup>.

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 <sup>3</sup>. 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 <sup>4</sup>. Ainda assim, no Brasil a incidência da doença é desconhecida e não existem dados precisos sobre a real epidemiologia <sup>5</sup>.

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 <sup>2</sup>.

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 <sup>6-8</sup>.

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 <sup>5,9</sup>.

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 <sup>10</sup>.

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<sup>9-12</sup>.

O diagnóstico da doença está ligado à presença de artrite crônica em uma ou mais articulações, associada 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 FR, anticorpos antinucleares, proteína C reativa, velocidade de hemossedimentação, hemograma, teste da função hepática, auto-anticorpos, além de alguns exames por imagem como de ressonância magnética e ultrassonografia <sup>9,13</sup>.

## 1.2. Impacto da doença

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 <sup>14</sup>.

Apesar de haver poucos dados sobre o padrão de tratamento e custos associados à AIJ, um estudo canadense de 1996 comprovou que crianças com AIJ exigem uma maior utilização de recursos do que aquelas que não tem a doença. Pesquisa Nacional de Saúde Populacional Canadense demonstrou que crianças de 12 a 19 anos com artrite e reumatismo compareciam a consultas médicas 3 vezes mais e eram hospitalizadas 7 vezes mais no ano, quando comparadas àquelas sem doença reumática <sup>15</sup>. As evidências sugerem ainda, que há um aumento da utilização e da variedade de serviços médicos utilizados, principalmente nos 12 primeiros meses da doença, que os diferentes subtipos da doença podem estar associados a diferentes utilizações de recursos e que uma maior contagem de articulações ativas está associada a um maior custo médico total <sup>16,17</sup>.

Aproximadamente 10% das crianças com AIJ terão deficiências funcionais severas quando adultos <sup>18</sup>. Além disso, estudos 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 <sup>19-22</sup>.

### **1.3. Abordagem Terapêutica e Tecnologias Alternativas**

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.

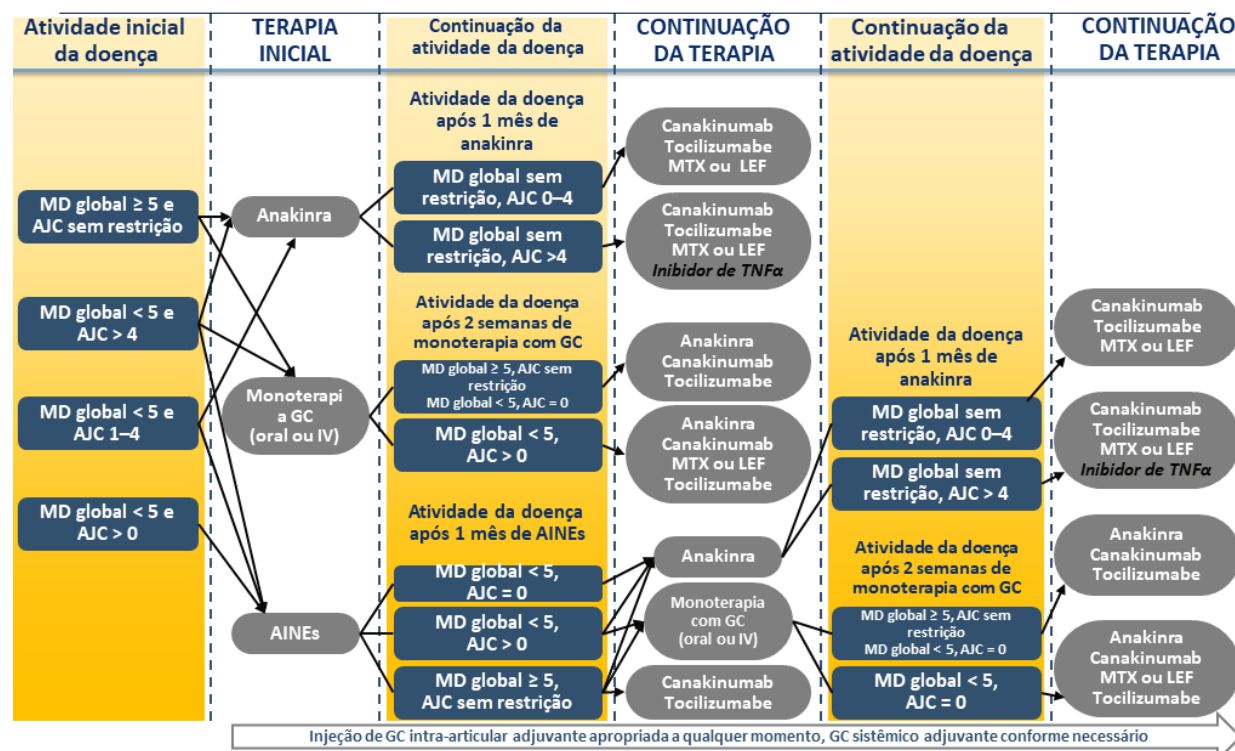
Inicialmente, para tratamento de AIJ é recomendado o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), apenas para alívio da dor e inflamação. Os corticosteroides, como por exemplo a prednisona, também são utilizados em pacientes com subtipo sistêmico ou com uveíte e na forma de injeção local em articulação 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 <sup>23,24</sup>.

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) <sup>25-27</sup>.

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.

As figuras abaixo trazem as recomendações de tratamento para AIJ.



**Figura 1. Recomendações de tratamento para pacientes com características sistêmicas ativas e graus variáveis de sinovite.**

Fonte: Adaptado e traduzido de Ringold et al. 2013<sup>27</sup>. AINES, anti-inflamatórios não esteroidais; AJC, número de juntas ativas; GC, glicorticoides; MD, avaliação global do médico; MTX, metotrexato.

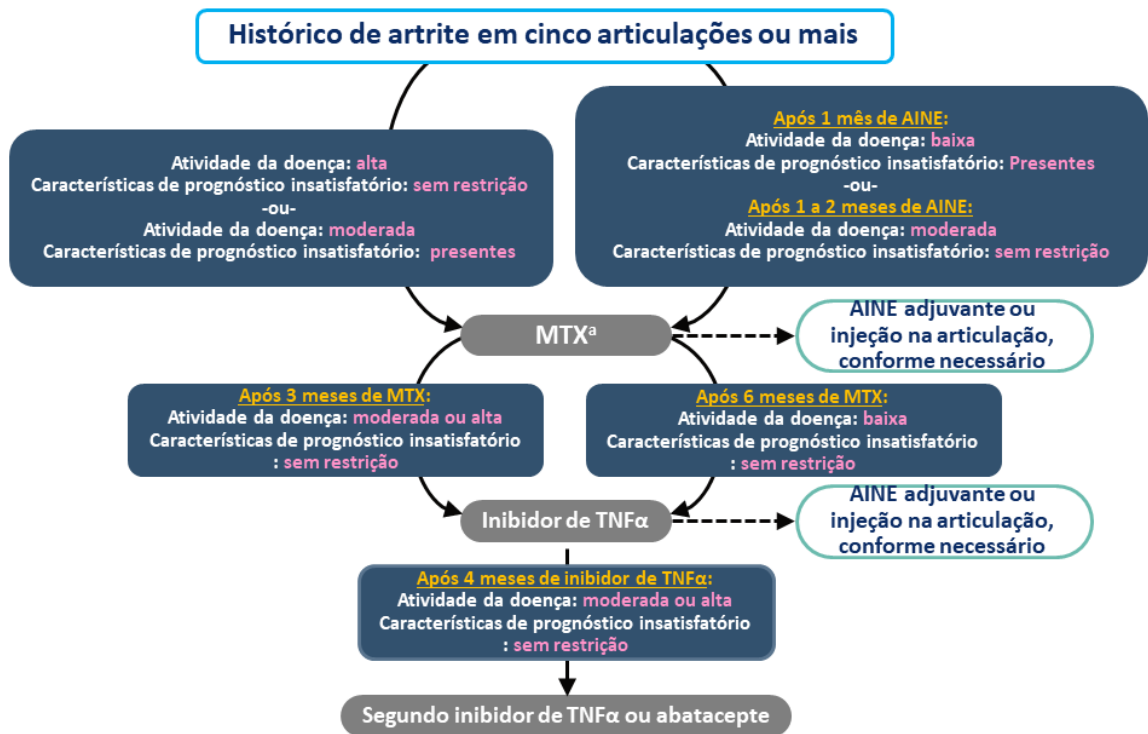


Figura 2. Recomendações de tratamento para pacientes com histórico de artrite de cinco articulações ou mais.

Fonte: Adaptado e traduzido de Beukelman et al. 2011<sup>28</sup>. AINES, anti-inflamatórios não esteroidais; MTX, metotrexato

No fluxograma proposto na figura 2, pelo Colégio Americano de Reumatologia, cabem as seguintes adaptações para a realidade Brasileira:

AINE é utilizado apenas antes de fechar o diagnóstico ou antes de completar as imunizações necessárias. Serve como medicação sintomática a qualquer tempo, não ultrapassando 2 meses de uso, todos os pacientes com AIJ poliarticular iniciam o tratamento com MMCDs ( MTX).

Glicocorticoide intra-articular a qualquer tempo, com máximo de 3 infiltrações (em uma articulação) ao ano.

Com a aprovação e indicação em bula de tocilizumabe para AIJ poliarticular no fluxograma, após 4 meses de falha ao inibidor do TNF, é necessária inclusão de tocilizumabe além de abatacepte e segundo inibidor de TNF.



o adalimumabe. É destinado ao tratamento de uveíte não infecciosa, anterior, crônica em pacientes pediátricos com 02 anos de idade ou mais, que apresentaram uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapia convencional, ou quando a terapia convencional é inapropriada.

## **Descrição das tecnologias em saúde**

---

O presente dossiê avalia quatro medicamentos biológicos desenvolvidos para atuação em alvos específicos: etanercepte, adalimumabe, tocilizumabe e abatacepte. Todos são indicados para pacientes com AIJ, especialmente aqueles que falharam ou são intolerantes a tratamentos convencionais como MTX.

Etanercepte é uma proteína de fusão do receptor do fator de necrose tumoral humano, que tem demonstrado além da resposta clínica, condições em melhorar capacidade funcional, qualidade de vida, crescimento, e é indicado para diversas doenças reumáticas, incluindo AIJ. Está indicado no tratamento da AIJ com curso poliarticular em crianças e adolescentes a partir de 2 anos de idade que apresentaram resposta insatisfatória a um ou mais csDMARD. A dose recomendada para pacientes pediátricos de  $\geq 2$  e  $< 18$  anos com AIJ poliarticular ativa é de 0,8 mg/kg (máximo de 50 mg por dose) administrada uma vez por semana em injeção subcutânea. A resposta clínica geralmente é obtida com 12 semanas de tratamento. A continuação do tratamento deve ser reconsiderada cuidadosamente em pacientes sem resposta.

Adalimumabe é um anticorpo monoclonal recombinante da imunoglobulina humana, também é um agente anti-TNF, utilizado para o tratamento de diversas doenças reumáticas, incluindo AIJ poliarticular, artrite relacionada a entesite, artrite reumatoide ou psoriásica, espondiloartrite, entre outras doenças. A posologia indicada de adalimumabe para pacientes com AIJ poliarticular a partir de 2 anos de idade e é baseada no peso corporal, para pacientes com peso entre 10 kg a  $< 30$  kg, 20 mg (0,4 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias; e para pacientes com  $\geq 30$  kg, 40 mg (0,8 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias. A dose recomendada de adalimumabe para pacientes pediátricos acima de 6 anos de idade com artrite relacionada à entesite é baseada no peso corporal, para pacientes com peso entre 15 kg a  $< 30$  kg, 20 mg (0,4 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias e para pacientes com peso  $\geq 30$  kg, 40 mg (0,8 mL), por via subcutânea, a cada 14 dias. A resposta clínica geralmente é obtida com 12 semanas de

tratamento. A continuação do tratamento deve ser reconsiderada cuidadosamente em pacientes sem resposta. Para uveíte pediátrica o adalimumabe é destinado ao tratamento de uveíte não infecciosa, anterior, crônica em pacientes pediátricos com 02 anos de idade ou mais, que apresentaram uma resposta inadequada ou que são intolerantes à terapia convencional, ou quando a terapia convencional é inapropriada. A dose recomendada é para pacientes com peso < 30 Kg, 20 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias em combinação com metotrexato e para  $\geq 30$  Kg 40 mg, por via subcutânea, a cada 14 dias em combinação com metotrexato.

Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6 humana, indicado para doenças reumáticas. É indicado para o tratamento da AIJ poliarticular ativa (fator reumatoide positivo ou negativo e oligoartrite estendida) em pacientes com 2 anos de idade ou mais que tiveram uma resposta inadequada ao tratamento prévio com MTX e para o tratamento da AIJ sistêmica em pacientes com 2 anos de idade ou mais que responderam inadequadamente à terapia prévia com anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides sistêmicos. A dose recomendada de tocilizumabe IV para pacientes com AIJ poliarticular é: 10 mg/kg para pacientes < 30 kg, e 8 mg/kg para pacientes  $\geq 30$  kg, a ser administrada uma vez a cada quatro semanas por infusão intravenosa. A dose recomendada de tocilizumabe SC para pacientes com AIJ poliarticular é: 162 mg uma vez a cada três semanas para pacientes < 30 kg e 162 mg uma vez a cada duas semanas para pacientes  $\geq 30$  kg. A dose recomendada de tocilizumabe IV para pacientes com AIJ sistêmica é: 12 mg/kg para pacientes < 30 kg e 8 mg/kg para pacientes  $\geq 30$  kg, a ser administrada uma vez a cada duas semanas, por infusão intravenosa. A dose recomendada de tocilizumabe SC para pacientes com AIJ sistêmica é: 162 mg uma vez a cada duas semanas para pacientes < 30 kg e 162 mg uma vez a cada semana em pacientes  $\geq 30$  kg.

Abatacepte é uma proteína de fusão solúvel cujo mecanismo de ação está relacionado com a inibição de linfócitos T. É indicado para diversas doenças reumáticas, incluindo pacientes com idade acima de 6 anos com AIJ poliarticular. Para pacientes com peso inferior a 75kg recomenda-se a dose de 10mg/kg, que deve ser administrada nas semanas 0, 2 e 4, e após isso a cada 4 semanas. Para pacientes com peso superior a 75kg, deve-se utilizar dose de adulto, não devendo ultrapassar 1000mg.

## **2.1. Recomendações das agências de avaliação de tecnologia**

Diversas agências de avaliação de tecnologias em saúde avaliaram medicamentos antirreumáticos biológicos modificadores da doença para AIJ para incorporação ou políticas de reembolso, 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*.

Em resumo, bDMARDs têm recebido recomendações favoráveis à incorporação em políticas de reembolsos para AIJ sistêmica, poliarticular, oligoarticular e relacionada a entesite para crianças e adolescentes, respeitando critérios pré-estabelecidos pelas agências regulatórias quanto à idade e exposição prévia a AINE, corticosteroides e csDMARDs. A seguir, apresentamos decisões relacionadas aos bDMARDs para AIJ e critérios de uso, quando disponíveis.

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.<sup>29</sup> A CONITEC está no meio de um processo de atualização que separa o PCDT de AIJ do PCDT de Artrite Reumatoide. O tema foi para consulta pública e as recomendações com relação ao tratamento com imunobiológicos permanecem as mesmas.

O SMC, agência de avaliação de tecnologias em saúde da Escócia, indica abatacepte, etanercepte, adalimumabe e tocilizumabe para AIJ. No caso de abatacepte, a indicação em combinação com MTX é para o tratamento de AIJ poliarticular moderada a grave em pacientes com ao menos 6 anos de idade que tenha resposta insuficiente a outro DMARD incluindo ao menos um inibidor de fator de necrose tumoral (2011). ref Etanercepte, em documento de 2012, foi indicado para AIJ poliarticular ativa em crianças de ao menos 2 anos de idade e adolescentes que tenham resposta inadequada ou intolerância ao MTX, contudo, em documento de 2013, o uso foi estendido para AIJ oligoarticular estendida e artrite relacionada a entesite para



adolescentes de 12 anos. Adalimumabe, em documento de 2009, foi indicado em combinação com MTX para o tratamento de AIJ poliarticular em adolescentes, com idade entre 13 e 17 anos, com resposta inadequada a um ou mais csDMARDs, ou ainda em monoterapia no caso de intolerância ao MTX; em 2011 a indicação foi ampliada para crianças e adolescentes de 4 a 17 anos; em 2013 a indicação foi ampliada para 2 a 17 anos e em 2015 foi ampliada para artrite relacionada a entesite para crianças de ao menos 6 anos, com resposta inadequada ou intolerância ao tratamento convencional. Por fim, tocilizumabe, em documento de 2012, foi indicado para o tratamento de AIJ sistêmica ativa em pacientes com ao menos 2 anos de idade, com resposta inadequada a AINE e corticosteroide de uso sistêmico, em monoterapia ou em combinação com MTX. Em 2013, a indicação foi ampliada para AIJ poliarticular (fator reumatoide positivo ou fator reumatoide negativo e oligoartrite estendida) <sup>30-38</sup>.

O NICE, em documento de 2011, concluiu que a falta de evidência clínica para comparação de tocilizumabe com MTX não permitia a recomendação para tratamento de AIJ sistêmica em crianças com ao menos 2 anos. Contudo, em documento publicado em 2015, em que foram avaliados abatacepte, adalimumabe, etanercepte e tocilizumabe para AIJ, o NICE recomenda os bDMARDs para AIJ de início poliarticular, curso poliarticular e oligoartrite estendida (os quatro bDMARDs); AIJ relacionada a entesite (etanercepte e adalimumabe) e AIJ psoriásica (etanercepte) <sup>39-41</sup>.

O CADTH, agência do Canada, em documento publicado em 2013, recomenda o reembolso para utilização de etanercepte para AIJ poliarticular; e tocilizumabe, em documento de 2012, foi recomendado para AIJ sistêmica em pacientes com ao menos 2 anos de idade com resposta inadequada a AINE e corticosteroide sistêmico (com ou sem MTX), devido à intolerância ou falta de eficácia; e em 2014 a indicação foi ampliada para AIJ poliarticular para pacientes com resposta inadequada a DMARD; adalimumabe para AIJ poliarticular quando resposta inadequada a um ou mais DMARDs; abatacepte, em documento publicado em 2009, é recomendado para crianças com AIJ intolerantes ou com resposta inadequada a etanercepte <sup>42-48</sup>.

Já a agência da Austrália, o PBAC recomenda adalimumabe para AIJ poliarticular, considerando benefício identificado em análise de custo-minimização e não inferioridade versus etanercepte. Além disso, tendo em vista a melhor eficácia quando combinado a MTX, recomenda sua associação sempre que possível. Com relação ao tocilizumabe, em 2011, PBAC recomenda a inclusão considerando análise de custo-minimização e não inferioridade comparada



a etanercepte e adalimumabe para AIJ sistêmica ativa; em 2013, PBAC amplia incorporação para AIJ poliarticular como monoterapia ou em combinação com MTX; com relação ao abatacepte, em análise de 2011, PBAC adia a decisão, tendo em vista a incerteza no desenho dos estudos clínicos comparados aos estudos com outros bDMARDs incorporados <sup>49–53</sup>.

## **2.2. Proposta de Diretriz de Utilização - DUT**

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 <sup>27,28</sup>:

### **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 / pais 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/pais 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)

## DOMÍNIO CLÍNICO

---

**Evidência de moderada a alta qualidade demonstra que bDMARDs apresentam eficácia superior, considerando falha terapêutica (risco 51% menor de falha) e redução de sintomas (risco 110% a 180% maior de redução), e similar perfil de segurança, considerando eventos adversos totais, graves e descontinuação por eventos adversos – comparado aos tratamentos convencionais ou placebo.**

O presente documento segue as recomendações preconizadas nas diretrizes do Ministério da Saúde <sup>54–57</sup>, as quais dispõem sobre as boas práticas de revisão sistemática, apresentação do documento principal e análise de qualidade de evidência e força de recomendação.

### 3.1. Pergunta

Com o intuito de tornar transparente e consistente, esclarece-se que este dossiê foi norteado pelo seguinte acrônimo PICOS:

**Quadro 1. Acrônimo PICOS.**

|          |  |   |
|----------|--|---|
| <b>P</b> | <b>Paciente (<i>patient</i>)</b>         | Pacientes com Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) que apresentam resposta insatisfatória a um ou mais DMARDs;  |
| <b>I</b> | <b>Intervenção (<i>intervention</i>)</b> | Tocilizumabe (TOC), adalimumabe (ADA), etanercepte (ETA), abatacepte (ABA) (bDMARDs) em monoterapia ou associados a csDMARD;                                    |
| <b>C</b> | <b>Comparador (<i>comparator</i>)</b>    | Placebo ou csDMARDs;  |
| <b>O</b> | <b>Desfecho (<i>outcome</i>)</b>         | ACR30, ACR50, ACR70, AIJ <i>flare</i> , incidência de evento adverso, incidência de evento adverso grave, descontinuação de tratamento devido a evento adverso; |
| <b>S</b> | <b>Tipo de estudo (<i>study</i>)</b>     | Ensaios clínicos controlados e revisões sistemáticas com ou sem metanálises.  |

bDMARDs: *Biological disease-modifying antirheumatic drugs*; csDMARD: *conventional synthetic DMARD*.

Dessa forma, foram formuladas as questões chave relacionadas a seguir:

- i. Em pacientes com artrite idiopática juvenil, os bDMARDs são mais eficazes do que os csDMARD?
- ii. Em pacientes com artrite idiopática juvenil, existe diferença na segurança global na comparação do tratamento com bDMARDs *versus* csDMARD?

### 3.2. Critérios de elegibilidade

Este documento considerou ensaios clínicos randomizados (independentemente do cegamento) e revisões sistemáticas que avaliaram pacientes com AIJ, e que foram tratados com algum dos bDMARDs que possui indicação na bula para tal fim (tocilizumabe, adalimumabe, etanercepte ou abatacepte). As revisões sistemáticas encontradas neste estudo foram atualizadas com o objetivo de desenvolver uma metanálise direta comparando bDMARDs a csDMARDs, de forma a refletir a realidade de incorporação do procedimento na saúde suplementar. Foram excluídos resumos de congresso, estudos *single arm* (único braço) e ensaios clínicos não randomizados. Não houve exclusão por idioma.

Os desfechos de interesse são aqueles relacionados à eficácia (ACR30, ACR50, ACR70, ACR90 e AIJ *flare*) e segurança (número de pacientes com ao menos um evento adverso, pacientes com ao menos um evento adverso grave e descontinuação por evento adverso).

O conceito do desfecho ACR (*American College of Rheumatology*) está ligado ao quanto o paciente atinge melhora em 3 ou mais das seis variáveis do conjunto de avaliação ACR e piora de 30% em apenas um deles<sup>58</sup>:

- avaliação global da atividade da doença
- bem estar do paciente
- habilidade funcional
- número de articulações com artrite ativa
- número de articulações com limitações de mobilidade
- velocidade de hemossedimentação

Por exemplo, ACR30 é um desfecho que avalia o número de pacientes que atingiram 30% de melhora em pelo menos três das seis variáveis avaliadas, e piora em apenas uma das variáveis. O mesmo princípio se aplica para os demais ACRs, sendo diferenciados primariamente pela porcentagem de melhora; ACR50, ACR70 e ACR90, indicam melhora de 50%, 70% e 90% respectivamente em pelo menos 3 das 6 variáveis destacadas.

AII *flare* está relacionada à falha ou não resposta terapêutica, sendo definido como piora de 30% ou mais em pelo menos 3 das seis variáveis, com a melhora de 30% em apenas uma das variáveis <sup>58</sup>.

Evento adverso (EA) pode ser entendido como qualquer ocorrência médica indesejável em um paciente em investigação clínica, por meio do uso de um produto farmacêutico. Por sua vez, evento adverso grave geralmente é definido como qualquer EA que resulta em morte, hospitalização, anomalia ou causou algum risco de morte.

### **3.3. Busca de evidências**

Inicialmente, foi realizada uma revisão sistemática de revisões sistemáticas (*overview*), para identificar registros que serviriam de base para a inclusão dos artigos originais. Na sequência foi realizada uma atualização, a fim de encontrar novos estudos primários não contemplados anteriormente.

As bases de dados PubMed e Scopus foram utilizadas para a busca de estudos científicos. Salienta-se que Scopus e Embase compreendem o mesmo universo de publicações <sup>59</sup>, com o diferencial de que Scopus inclui literatura cinza, e por isto Embase não foi utilizada. Busca manual de lista de referências incluídas também foi feita.

As estratégias de busca contemplaram descritores, palavras-chave e sinônimos para população, intervenção, comparadores e tipos de estudos, estruturadas segundo linguagem das respectivas bases de dados ou utilizando filtros validados, quando disponíveis (Apêndice II).

### 3.4. Extração de dados e avaliação das evidências

Os dados foram extraídos por um único revisor. Dados adicionais de materiais suplementares dos estudos identificados também foram extraídos. Como parte de um processo de validação, os extratos coletados dos estudos foram destacados e registrados em cópias PDF das publicações. As mesmas foram verificadas independentemente por um segundo revisor.

A avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos randomizadas foi conduzida utilizando os critérios de risco de viés sugeridos pela *Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0) <sup>60</sup>. A avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas seguidas de metanálises foi conduzida utilizando a ferramenta *Risk of bias in systematic reviews* (ROBIS) <sup>61</sup>.

Uma avaliação da qualidade geral da evidência foi realizada seguindo recomendações GRADE. De acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde <sup>56</sup>, qualidade de evidência diz respeito ao grau de confiança que se pode ter em uma determinada estimativa de efeito, ou seja, se uma evidência é de alta qualidade é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, se uma evidência é muito baixa, futuros estudos com delineamentos mais apropriados poderão confirmar ou refutar os efeitos observados.

### 3.5. Resultados das buscas

A revisão sistemática de revisões sistemáticas identificou 120 registros depois da remoção de duplicidades; 105 foram considerados irrelevantes durante a triagem e 5 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra (Apêndice III). Nenhum estudo foi identificado por busca manual.

As 10 revisões sistemáticas identificadas foram publicadas entre 2008 e 2017. Desse total, foram selecionadas para atualização as 3 revisões sistemáticas <sup>62-65</sup> que melhor correspondiam ao PICOS, o que resultou na identificação de cinco ensaios clínicos randomizados que atendiam aos critérios de elegibilidade explicados anteriormente (Kemper, 2011 e Kemper, 2012 se referem à mesma revisão). Das 3 revisões sistemáticas escolhidas, a busca mais recente fora realizada em janeiro de 2012, sendo necessária uma atualização para busca de novos estudos após esse período. A atualização identificou 158 registros após exclusão de duplicidades; 142 foram

considerados irrelevantes durante a triagem e 11 foram excluídos após leitura dos textos na íntegra.

As principais características das revisões sistemáticas, bem como dos ensaios clínicos randomizados encontrados e não contemplados pelas revisões são sumarizadas nas tabelas 1 e 2. (Tabela 1 e Tabela 2). Os principais aspectos metodológicos e resultados das revisões sistemáticas e ensaios clínicos incluídos estão apresentados nas tabelas 3 e 4 (Tabela 3 e Tabela 4).



**Tabela 1. Caracterização das revisões sistemáticas.**

| <b>Estudo</b>   | <b>Alternativas de interesse</b> | <b>Critérios de inclusão</b>   | <b>N estudos (N participantes) *</b> |
|---|----------------------------------|--|--------------------------------------|
| <b>Amarilyo, 2016</b> <sup>66</sup>                           | bDMARDS (ETA, ABA, ADA, TOC)     | ECRs comparando bDMARDS versus placebo, csDMARDS ou outro bDMARD, em pacientes com AIJ poliarticular   | 4 (618)                              |
| <b>Davies, 2017</b> <sup>67</sup>                             | bDMARDS (ETA, ABA, TOC)          | Ensaio clínico e estudos observacionais, avaliando algum bDMARD e que reportassem os resultados de acordo com subtipo da doença, que incluíssem ao menos 20 pacientes. | 4 (380)                              |
| <b>Gartlehner, 2008</b> <sup>68</sup>                         | bDMARDS (ETA)                    | Ensaio clínico e observacionais, incluindo pacientes com AIJ, recebendo algum DMARD.   | 1 (51)                               |
| <b>Kemper, 2011</b> <sup>62</sup> e <b>2012</b> <sup>63</sup> | bDMARDS (ETA, ABA, ADA, TOC)     | Ensaio clínico e estudos observacionais e pacientes com AIJ recebendo algum DMARDS   | 4 (510)                              |
| <b>Otten, 2013</b> <sup>64</sup>                              | bDMARDS (ETA, ABA, ADA, TOC)     | ECRs comparando bDMARDS versus placebo, csDMARDS ou outro bDMARD, em pacientes com AIJ   | 5 (461)                              |
| <b>Shepherd, 2016</b> <sup>69</sup>                           | bDMARDS (ETA, ABA, ADA, TOC)     | Ensaio clínico comparando bDMARDS versus csDMARDS ou placebo em pacientes com AIJ, excluindo subtipo sistêmico.  | 4 (414)                              |
| <b>Tarp, 2016</b> <sup>70</sup>                               | bDMARDS (TOC)                    | ECRs avaliando pacientes com AIJ sistêmica comparando bDMARDS versus csDMARDS ou placebo   | 2 (155)                              |
| <b>Thaler, 2012</b> <sup>65</sup>                             | bDMARDS (ETA, ABA, ADA, TOC)     | Revisões, estudos clínicos e observacionais avaliando uso de bDMARDS em diversos grupos populacionais reumáticos, incluindo AIJ  | 4 (349)                              |
| <b>Ungar, 2013</b> <sup>71</sup>                              | bDMARDS (ETA, ABA, ADA)          | Ensaio clínico e estudos observacionais avaliando pacientes com AIJ poliarticular,   | 3 (339)                              |

\*nº de estudos primários incluídos (e de pacientes) que avaliaram TOC, ADA, ABA ou ETA; ABA, abatacepte; ADA, adalimumabe; AIJ, artrite idiopática juvenil; bDMARDS, medicamentos biológicos antirreumáticos modificadores da doença; csDMARD, medicamentos convencionais sintéticos antirreumáticos modificadores da doença; ECRs, ensaios clínicos randomizados; ETA, etanercepte; TOC, tocilizumabe.

**Tabela 2. Características dos ensaios clínicos randomizados incluídos.**

| Estudo   | População   | Alternativas                          | N participantes<br>(N mulheres) | Idade<br>média<br>(anos) | Duração<br>média da<br>doença<br>(anos) | Tratamento associado (%)                          | Uso anterior de<br>DMARDs (%)   | Desenho do<br>estudo |
|--|---|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|---|---|---------------------------------|----------------------|
| <b>Brunner, 2015<br/>CHERISH</b> <sup>72</sup>     | AIJ poliarticular + ACR30 na primeira parte do estudo   | TOC<br>PLA                            | 188 (144)                       | 11.0                     | 4.2                                     | MTX (79) e CORT (46)                              | MTX (100)                       | withdrawal<br>ECR    |
| <b>Lovell, 2000</b> <sup>73</sup>                  | AIJ poliarticular + melhora na primeira parte do estudo | ETA<br>PLA                            | 19 (25)<br>26 (15)              | 8.9<br>12.2              | 5.3<br>6.4                              | CORT (24) e AINEs (100)<br>CORT (50) e AINEs (92) | MTX (69) e<br>HCQ (67)          | withdrawal<br>ECR    |
| <b>Lovell, 2008</b> <sup>74</sup>                  | AIJ + ACR30 na primeira parte do estudo                 | ADA<br>PLA                            | 68 (53)<br>65 (50)              | 11.4<br>10.9             | 3.9<br>3.5                              | CORT (NR)   | MTX (67)<br>MTX (63)            | withdrawal<br>ECR    |
| <b>Ramanan, 2017</b> <sup>75</sup>                 | AIJ + uveíte  | ADA<br>PLA                            | 60 (47)<br>30 (23)              | 9.0<br>8.5               | 5.5<br>4.8                              | MTX (100)   | NR                              | ECR                  |
| <b>De Benedetti, 2012<br/>TENDER</b> <sup>76</sup> | AIJ sistêmica   | TOC<br>PLA                            | 75 (39)<br>37 (17)              | 10.0<br>9.1              | 5.2<br>5.1                              | MTX (69) e CORT (93)<br>MTX (70) e CORT (84)      | bDMARD (84)<br>bDMARD (78)      | ECR                  |
| <b>Yokota, 2008</b> <sup>77</sup>                  | AIJ sistêmica + ACR30 na primeira parte do estudo       | TOC<br>PLA                            | 20 (13)<br>23 (15)              | 3.9<br>5.1               | 4.6<br>4.7                              | NR  | DMARD (NR)                      | withdrawal<br>ECR    |
| <b>Quartier, 2017</b> <sup>78</sup>                | AIJ + uveíte  | ADA<br>PLA                            | 16 (14)<br>15 (13)              | 10.8<br>9.2              | 6.0<br>5.5                              | MTX (94)<br>MTX (73)                              | MTX (100)                       | withdrawalECR        |
| <b>Ruperto, 2008</b> <sup>79</sup>                 | AIJ + baixa resposta a DMARDs                           | ABA<br>PLA                            | 60 (43)<br>62 (45)              | 12.6<br>12.0             | 3.8<br>3.9                              | MTX (NR)  | ETA, INF,<br>ADA ou MTX<br>(NR) | withdrawal<br>ECR    |
| <b>Smith, 2005</b> <sup>80</sup>                   | AIJ + uveíte ativa                                      | ETA<br>PLA                            | 7 (4)<br>5 (5)                  | 11.0<br>9.2              | NR                                      | MTX (43) e PRED (86)<br>MTX (80) e CORT (100)     | NR                              | withdrawal<br>ECR    |
| <b>Muller, 2017</b> <sup>81</sup>                  | AIJ   | MTX ou SSZ<br>MTX + PRED<br>MTX + ETA | 32 (24)<br>32 (19)<br>30 (20)   | 8.8<br>10.2<br>8.6       | NR                                      | NR  | NR                              | ECR                  |

ADA, adalimumabe; CORT, corticoides; ECR, ensaio clínico randomizado; ETA, etanercepte; HCQ, hiroxicloroquina; MTX, metotrexato; NR, não reportado; PLA, placebo; PRED, prednisolona; SSZ, sulfassalazina; TOC, tocilizumabe.

**Tabela 3. Principais aspectos metodológicos e resultados das revisões sistemáticas selecionadas para atualização.**

| Estudo   | Principais aspectos metodológicos  | Principais resultados  |
|--|--|--|
| <b>Kemper, 2011<sup>62</sup> e 2012<sup>63</sup></b> | A busca foi conduzida nas bases Medline e Embase, em dezembro de 2010, limitadas a registros escritos em inglês. Foram incluídos ECRs avaliando pacientes com AIJ tratados por pelo menos três meses com medicamentos convencionais sintéticos, biológicos ou AINEs.   | Ao todo foram incluídos 198 registros. Os resultados mostraram superioridade de MTX em relação à terapia convencional. O tratamento continuado com medicamentos biológicos sugere um menor risco de <i>flare</i> . Esse último resultado foi apresentado em uma metanálise direta incluindo 4 estudos comparando bDMARDs (ETA, ABA, ADA, TOC foram agrupados) versus controle (RR 0.48 [0.36-0.63]).   |
| <b>Otten, 2013<sup>64</sup></b>                      | A busca em janeiro de 2012 foi realizada nas bases PubMed, Embase e Cochrane. Foram incluídos ECRs avaliando desfechos de eficácia em pacientes com AIJ recebendo medicamentos biológicos. Foram realizadas comparações por meio de metanálise em rede.  | Foram incluídos 11 ECRs e baseado nas características, estes foram divididos em duas metanálises em rede. A primeira avaliou ETA, ADA e ABA em pacientes com AIJ poliarticular. A segunda avaliou TOC, anakinra e canakinumabe em pacientes com AIJ sistêmica. Em ambas análises não foram detectadas diferenças estatísticas entre as alternativas. Devido ao baixo número de ECR não foi possível definir conclusões quanto à eficácia das alternativas. |
| <b>Thaler, 2012<sup>65</sup></b>                     | A busca sistemática foi realizada nas bases PubMed, EMBASE, CINAHL, <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , <i>The Cochrane Library</i> , and <i>International Pharmaceutical Abstract</i> , anteriormente a 2011. Foram incluídos estudos avaliando medicamentos biológicos (incluindo os de interesse desse dossiê) para tratamento de diversas doenças reumáticas (dentre essas a AIJ). | Em geral os resultados mostraram uma eficácia dos medicamentos biológicos para tratamento de doenças reumáticas. Para AIJ foram incluídos 5 ECRs avaliando ABA, ADA, ETA, TOC e infliximabe. Não foi identificada comparação direta entre esses medicamentos. Todos mostraram evidência de superior efetividade comparado com placebo.   |

ECRs: ensaios clínicos randomizados, AINEs: anti-inflamatórios não esteroides; AIJ: artrite idiopática juvenil; MTX: metotrexato; ABA, abatacepte; ADA, adalimumabe; ETA, etanercepte; TOC, tocilizumabe. RR: risco relativo.

**Tabela 4. Principais aspectos metodológicos e resultados dos ensaios clínicos selecionados para atualização.**

| Estudo                                     | Principais aspectos metodológicos  | Principais resultados   |
|--|--|---|
| <b>Brunner, 2015 CHERISH</b> <sup>72</sup> | Trata-se de um estudo dividido em três fases, realizado em 58 centros. A parte 1 teve duração de 16 semanas, sem cegamento, onde os pacientes com AIJ poliarticular receberam TOC a cada 4 semanas. Os pacientes que atingiram pelo menos ACR30 continuaram na fase 2 do estudo e foram randomizados (com cegamento) para receberem TOC ou PLA até a semana 40 de tratamento. Na última fase todos pacientes foram tratados com TOC. | Na fase 1, 188 participantes receberam TOC, dos quais 163 continuaram para a segunda fase. Nessa segunda etapa, AIJ <i>flare</i> ocorreu em 48% dos pacientes recebendo PLA versus 25% dos pacientes tratados com TOC ( $p<0.05$ ). 64% e 45% dos pacientes que receberam TOC atingiram ACR70 e ACR90 após o final do período com cegamento.  |
| <b>Lovell, 2000</b> <sup>73</sup>          | Pacientes com AIJ poliarticular receberam ETA 2x/semana durante três meses (sem cegamento). Aqueles que obtiveram melhoras foram randomizados para receber ETA ou PLA do mês 4 ao mês 7 (período duplo cego).  | Ao final da primeira fase, 51 de 69 pacientes tiveram resposta ao tratamento e foram randomizados. 81% dos pacientes tratados com PLA na segunda fase tiveram AIJ <i>flare</i> comparado com 28% no grupo tratado com ETA (média até atingir o desfecho de 28 e 116 dias, respectivamente). Não houve diferenças em relação ao número de eventos adversos.  |
| <b>Lovell, 2008</b> <sup>74</sup>          | O estudo teve uma parte inicial sem cegamento onde pacientes com AIJ de qualquer tipo foram divididos em dois grupos de acordo com o uso de MTX por 16 semanas, seguido de um período duplo cego de 32 semanas (apenas pacientes que atingiram pelo menos ACR30), e uma fase de extensão.  | Na primeira parte do estudo, 74% dos pacientes não tratados com MTX e 94% dos tratados com MTX atingiram ACR30. Dos pacientes que não receberam MTX na segunda fase do estudo, 43% deles receberam ADA e 71% dos tratados concomitantemente com PLA atingiram AIJ <i>flare</i> . Dos que receberam MTX, <i>flare</i> ocorreu em 37% dos pacientes tratados com ADA e 65% do grupo PLA. Todas análises tiveram significância favorável aos pacientes tratados com ADA, incluindo ACR30, 50, 70 e 90. |
| <b>Ramanan, 2017</b> <sup>75</sup>         | Trata-se de um ECR, duplo cego, onde pacientes com AIJ associada com uveíte foram randomizados em dois grupos: ADA e PLA a cada duas semanas. Pacientes continuaram no estudo até atingirem falha  | Foi observado falha do tratamento em 27% dos pacientes que receberam ADA e 60% dos pacientes tratados com PLA ( $p<0.05$ ). Um número superior de eventos adversos foi reportado no grupo de pacientes tratados   |

do tratamento ou por 18 meses.

com ADA.

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>De Benedetti, 2012</b><br><b>TENDER</b> <sup>76</sup> | ECR, realizado em 43 centros, incluindo pacientes com AIJ sistêmica, dividido em duas fases: 1) randomizada (TOC ou PLA), duplo cega, 12 semanas de duração e 2) único grupo de pacientes (fase aberta), duração de 5 anos (dados disponíveis apenas do ano 1).  | Na fase dupla cega, 85% dos pacientes tratados com TOC atingiram ACR30 versus 24% dos pacientes do grupo PLA ( $p<0.05$ ). Após 52 semanas, 80% e 59% dos pacientes que receberam TOC atingiram respectivamente ACR70 e ACR90.  |
| <b>Yokota, 2008</b> <sup>77</sup>                        | O estudo incluiu pacientes com AIJ sistêmica e foi dividido em três etapas: 1) 6 semanas de fase aberta de tratamento com TOC, 2) 12 semanas de tratamento com TOC ou PLA a cada duas semanas, incluindo randomização e cegamento, incluindo apenas pacientes que atingiram ACR30 na fase anterior, e 3) 48 semanas de extensão. | 43 de 56 dos pacientes tratados na fase inicial foram randomizados na fase seguinte. Um número maior de pacientes que receberam TOC comparado com PLA mantiveram ACR30 (80% versus 17%, $p<0.05$ ). Na fase de extensão, ACR30, 50 e 70 foram atingidos por 98%, 94% e 90% dos pacientes que receberam TOC. |
| <b>Quartier, 2017</b> <sup>78</sup>                      | Pacientes com AIJ e uveíte anterior ativa foram tratados por 2 meses em uma fase randomizada e duplo cega com ADA ou PLA. O estudo também teve uma fase de extensão do tratamento com ADA de 10 meses.   | Após dois meses de tratamento, de 31 pacientes incluídos, 9/16 que receberam ADA e 3/15 que receberam PLA responderam ao tratamento. 30 pacientes continuaram na fase de extensão, dos quais 29 atingiram resposta ao final do acompanhamento.  |
| <b>Ruperto, 2008</b> <sup>79</sup>                       | Pacientes com AIJ, e com baixa resposta anterior a DMARDs, foram tratados com ABA em uma fase inicial, e aqueles que tiveram resposta ao tratamento após 4 meses foram randomizados e receberam ABA ou PLA.  | Dos 190 pacientes que iniciaram o estudo, 122 foram randomizados na segunda fase do estudo por seis meses. AIJ <i>flare</i> ocorreu em 53% e 20% dos pacientes tratados respectivamente com PLA e ABA. Não houve diferença entre os grupos em relação ao número de eventos adversos reportados.             |
| <b>Smith, 2005</b> <sup>80</sup>                         | O estudo teve 1 ano de duração, dividido em duas fases: a primeira foi uma fase randomizada (ETA ou PLA) e duplo cega por seis meses, e a segunda fase teve apenas um braço avaliado. Foram incluídos pacientes com AIJ e uveíte ativa   | Um paciente em cada grupo teve falha de tratamento. Não foram detectados eventos adversos graves ao longo do estudo. 3 de 7 pacientes que receberam ETA e 2 de 5 que receberam PLA foram considerados com sucesso oftálmico.  |
| <b>Muller, 2017</b> <sup>81</sup>                        | Pacientes com AIJ foram randomizados em três grupos: MTX ou SSZ, MTX + PRED, ou MTX + ETA, por 12 semanas.   | Após 12 semanas, 31%, 38% e 53% respectivamente dos grupos: MTX ou SSZ, MTX + PRED, e MTX + ETA atingiram ACR50 e 25%, 19%, 47% ACR70. Toxicidade foi similar e foram reportados poucos eventos adversos.   |

ADA, adalimumabe; CORT, corticoides; ECR, ensaio clínico randomizado; ETA, etanercepte; HCQ, hidroxicloroquina; MTX, metotrexato; NR, não reportado; PLA, placebo; PRED, prenisolona; SSZ, sulfassalazina; TOC, tocilizumabe.

### 3.6. Avaliação crítica dos registros selecionados

De forma geral, os ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos nessa revisão apresentaram baixo risco de viés para os itens avaliados – randomização, desvio das intervenções pretendidas, dados perdidos, mensuração do desfecho e seleção do resultado reportado. Essas informações podem ser observadas na Tabela 5.

**Tabela 5. Avaliação do risco de viés nos ensaios clínicos (ROB v 2.0).**

| Estudo                           | Randomização | Desvio das intervenções pretendidas | Dados perdidos | Mensuração do desfecho | Seleção do resultado reportado | Viés global |
|----------------------------------|--------------|-------------------------------------|----------------|------------------------|--------------------------------|-------------|
| Brunner, 2015 <sup>72</sup>      | 😊            | 😊                                   | 😊              | 😊                      | 😊                              | 😊           |
| Lovell, 2000 <sup>73</sup>       | 😞            | 😊                                   | 😊              | 😊                      | 😊                              | 😞           |
| Lovell, 2008 <sup>74</sup>       | 😊            | 😊                                   | 😊              | 😊                      | 😊                              | 😊           |
| Ramanan, 2017 <sup>75</sup>      | 😊            | 😊                                   | 😊              | 😊                      | 😊                              | 😊           |
| De Benedetti, 2012 <sup>76</sup> | 😊            | 😊                                   | 😊              | 😊                      | 😊                              | 😊           |
| Yokota, 2008 <sup>77</sup>       | 😊            | 😊                                   | 😊              | 😊                      | 😊                              | 😊           |
| Quartier, 2017 <sup>78</sup>     | 😞            | 😊                                   | 😊              | 😊                      | 😊                              | 😞           |
| Ruperto, 2008 <sup>79</sup>      | 😊            | 😊                                   | 😊              | 😊                      | 😊                              | 😊           |
| Smith, 2005 <sup>80</sup>        | 😊            | 😊                                   | 😊              | 😊                      | 😊                              | 😊           |
| Muller, 2017 <sup>81</sup>       | 😊            | 😊                                   | 😊              | 😊                      | 😊                              | 😊           |

😊 = baixo risco; 😞 = alto risco; 😊 = algumas preocupações

As revisões sistemáticas incluídas apresentaram baixo risco de viés para os itens avaliados – critérios de elegibilidade, identificação e seleção do estudo, coleta de dados e avaliação dos estudos, síntese e resultados, seleção do resultado reportado e risco de viés na revisão. Essas informações podem ser observadas na Tabela 6.

**Tabela 6. Avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas (ROBIS).**

| Estudo  | Critérios de elegibilidade | Identificação e seleção dos estudos | Coleta de dados e avaliação dos estudos | Síntese e resultados | Seleção do resultado reportado | Risco de viés na revisão |
|---|----------------------------|-------------------------------------|---|----------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Amarilyo, 2016 <sup>66</sup>                    | 😊                          | 😊                                   | 😊                                       | 😊                    | 😊                              | 😊                        |
| Davies, 2017 <sup>67</sup>                      | 😊                          | 😊                                   | 😊                                       | 😞                    | 😊                              | 😞                        |
| Gartlehner, 2008 <sup>68</sup>                  | 😊                          | 😊                                   | 😊                                       | 😊                    | 😊                              | 😊                        |
| Kemper, 2011 <sup>62</sup> e 2012 <sup>63</sup> | 😊                          | 😊                                   | 😊                                       | 😊                    | 😊                              | 😊                        |
| Otten, 2013 <sup>64</sup>                       | 😊                          | 😊                                   | 😊                                       | 😊                    | 😊                              | 😊                        |
| Shepherd, 2016 <sup>69</sup>                    | 😊                          | 😊                                   | 😊                                       | 😊                    | 😊                              | 😊                        |
| Tarp, 2016 <sup>70</sup>                        | 😊                          | 😊                                   | 😊                                       | 😊                    | 😊                              | 😊                        |
| Thaler, 2012 <sup>65</sup>                      | 😊                          | 😊                                   | 😊                                       | 😊                    | 😊                              | 😊                        |



😊 = baixo risco; ☹️ = alto risco; 😐 = algumas preocupações

A avaliação da qualidade geral da evidência, realizada na atualização da meta-análise elaborado neste dossiê, revela que os resultados obtidos para desfechos de eficácia e segurança são confiáveis, com qualidade que varia de moderada a alta. O único motivo identificado para redução da confiança foi a heterogeneidade, tendo em vista que para a maioria das análises foi maior do que 50%. Entretanto, destaca-se que essa heterogeneidade é esperada tendo em vista que foram agrupados estudos de quatro diferentes bDMARDs e com isso, diferenças populacionais quanto à exposição prévia a DMARD ou mesmo associação com MTX devem impactar nos resultados finais. Apesar disso, inspeção visual dos gráficos das metanálises demonstram que a despeito de incerteza sobre a magnitude do efeito, os estudos primários apresentam mesma direção de efeito, ou seja, favorecendo bDMARDs. Outros potenciais motivos para redução da qualidade, os quais não foram observados, seriam limitações metodológicas, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação. Salienta-se que a avaliação de viés de publicação não foi realizada tendo em vista o reduzido número de estudos incluído em cada metanálise (< 10) e reduzido poder das análises estatísticas para identificar presença de viés (Tabela 7).

**Tabela 7. Avaliação da qualidade da evidência - GRADE.**

| Desfecho         | RR (IC 95%)      | Confiança na evidência | Justificativa   |
|------------------|------------------|------------------------|-----------------|
| <b>AIJ FLARE</b> | 0.49 (0.39-0.62) | Alta                   | NA              |
| <b>ACR30</b>     | 2.31 (1.35-3.94) | Moderada               | Heterogeneidade |
| <b>ACR50</b>     | 2.80 (1.37-5.73) | Moderada               | Heterogeneidade |
| <b>ACR70</b>     | 2.50 (1.48-4.21) | Moderada               | Heterogeneidade |
| <b>ACR90</b>     | 2.10 (1.21-3.66) | Moderada               | Heterogeneidade |
| <b>EA</b>        | 1.17 (0.89-1.55) | Moderada               | Heterogeneidade |
| <b>EA GRAVE</b>  | 1.60 (0.56-4.61) | Alta                   | NA              |
| <b>DEA</b>       | 0.93 (0.27-3.24) | Alta                   | NA              |

IC: intervalo de confiança; AIJ: artrite idiopática juvenil; ACR: *American College of Rheumatology* (redução percentual de sintomas em relação ao tempo basal); EA: evento adverso; DEA: descontinuação devido a evento adverso; NA: Não aplicável; RR, risco relativo.

### 3.7. Síntese das evidências científicas

As evidências científicas são discutidas no âmbito de cada questão proposta inicialmente.

**QUESTÃO 1. Em pacientes com artrite idiopática juvenil, os bDMARDs são mais eficazes do que os csDMARDs?**

As revisões sistemáticas incluídas demonstram um grande benefício clínico para os bDMARDs. Amarylo et al. (2016), Tarp et al. (2016) e Otten et al. (2013) realizaram metanálises em rede avaliando os medicamentos biológicos, sendo o primeiro e segundo estudos feitos apenas em pacientes com AIJ poliarticular e sistêmica, respectivamente. Todos concluíram que não houve diferenças de eficácia na comparação entre os medicamento biológicos<sup>64,66,70</sup>. Além disso, foi observada uma melhor resposta frente ao placebo/comparador. Kemper et al. (2011) e (2012) realizaram uma metanálise comparando a eficácia dos bDMARDs versus controle, e detectaram um maior número



de pacientes que apresentaram AIJ *flare* no grupo controle (RR 0.48 [0.36-0.63])<sup>62,63</sup>. Shepherd et al. (2016) também demonstraram superioridade dos bDMARDs versus controle, para os desfechos ACRs e AIJ *flare*<sup>69</sup>.

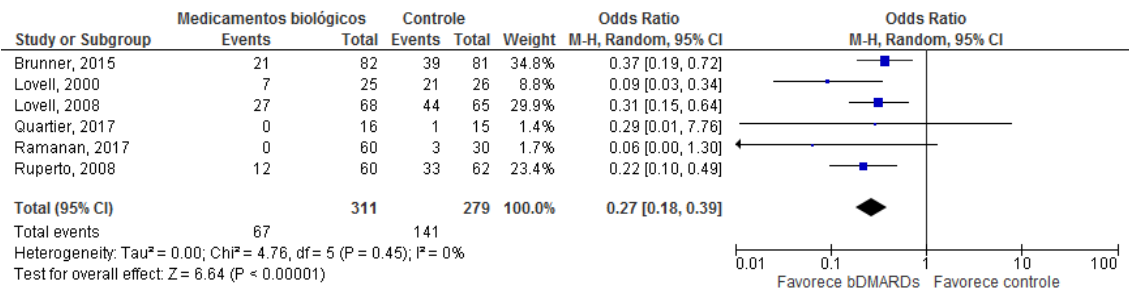
Os demais estudos não realizaram metanálise: Thaler et al. (2012) descreveram uma maior eficácia dos medicamentos biológicos versus placebo<sup>65</sup>. Ungar et al. (2013) evidenciaram uma boa resposta clínica a curto prazo ao tratamento com bDMARDs, reforçando a necessidade de estudos que avaliem a longo prazo<sup>71</sup>. Gartlehner et al. (2008) tiveram resultados limitados devido ao ano em que conduziram o estudo<sup>68</sup>, e até por esse motivo incluíram apenas um ECR<sup>73</sup>. Davies et al. (2017) reportaram a possibilidade de haver diferença de resposta ao tratamento dependendo do tipo de AIJ, com a limitação de não terem feito nenhuma metanálise ou outra comparação estatística<sup>67</sup>.

Tendo em vista estas limitações, além da falta de uma análise que considerasse a eficácia comparativa da classe bDMARDs e controle, os autores do presente dossiê conduziram metanálises atualizadas para os desfechos AIJ *flare*, ACR30, ACR50, ACR70 e ACR90. Foram realizadas metanálises diretas no software *Review Manager* versão 5.3, as quais estão apresentadas na forma de gráfico de floresta. Para cada um dos desfechos, os dados dos estudos foram agrupados e apresentados em *odds ratio* com respectivo intervalo de confiança de 95% (resultados globais também estão apresentados em risco relativo). As heterogeneidades das análises foram demonstradas pelo teste do  $I^2$ , de forma que foram consideradas altas quando maiores que 50%.

Dos dez ensaios clínicos randomizados identificados após as etapas da revisão sistemática, apenas um não trouxe nenhum resultado para os desfechos de eficácia<sup>80</sup>. Os dados brutos estão disponíveis no apêndice IV. Nas metanálises elaboradas pelos autores do presente dossiê, as intervenções ABA, ADA, ETA e TOC foram todas classificadas como “medicamentos biológicos”, enquanto que placebo ou outro grupo comparador foram classificados como “controle”. O período de *follow-up* na maioria dos estudos variou entre 8 e 32 semanas, com exceção de um ensaio clínico que durou 72 semanas<sup>75</sup>. Além das análises globais (apresentadas a seguir), foram feitas subanálises de acordo com o tempo de tratamento, porém não foram detectadas alterações nos resultados.

Todas metanálises realizadas demonstraram superioridade dos medicamentos biológicos em comparação com o grupo controle.

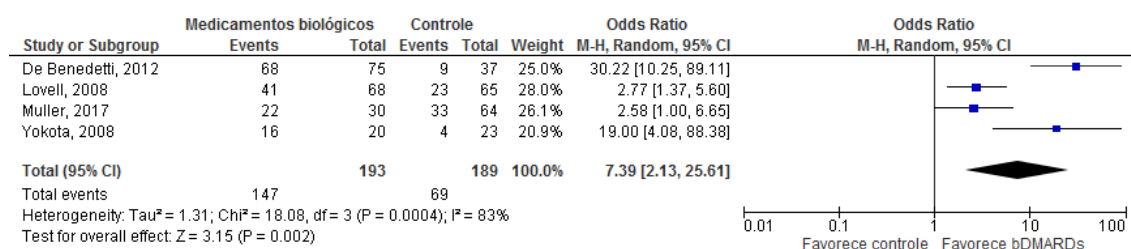
Para o desfecho AIJ *flare*, foram incluídos 5 ensaios clínicos randomizados. Trata-se de um desfecho indesejável, já que está ligado ao não sucesso terapêutico. O resultado da metanálise mostrou um número superior de eventos no grupo controle, representando uma probabilidade 51% menor de falha no grupo bDMARDs (Figura 3). A análise apresentou uma baixa heterogeneidade.



**Figura 3. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ADA, ABA) versus controle para o desfecho AIJ flare.**

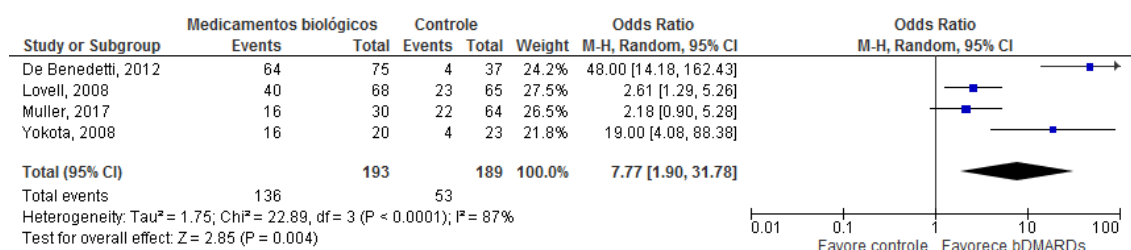
Observação RR 0.49 (0.39-0.62).

Para os demais desfechos relacionados a eficácia, ACR30, ACR50, ACR70 e ACR90, foram incluídos respectivamente 4, 4, 6 e 3 ECR. Os resultados das metanálises demonstram superioridade dos medicamentos biológicos em comparação ao controle, com uma probabilidade de atingir o desfecho de 2,1 a 2,8 vezes maior para os medicamentos biológicos (Figura 4, Figura 5, Figura 6 e Figura 7). As heterogeneidades apresentadas nessas análises são elevadas. Contudo, podem ser reduzidas pela retirada de um único estudo: subanálises para os desfechos ACR70 e ACR90, demonstraram que a retirada de De Benedetti <sup>76</sup> reduziu a heterogeneidade para abaixo de 50%, e manteve o mesmo resultado em ambos os casos. Aplicando-se a mesma estratégia para os desfechos ACR30 e ACR70, o valor da heterogeneidade foi reduzido para a faixa dos 60%, com mesmo resultado, sendo necessária a exclusão de dois estudos <sup>76,77</sup> para diminuir a heterogeneidade para menos de 50% (resultado similar). Os gráficos dessas subanálises estão apresentadas no Apêndice V.



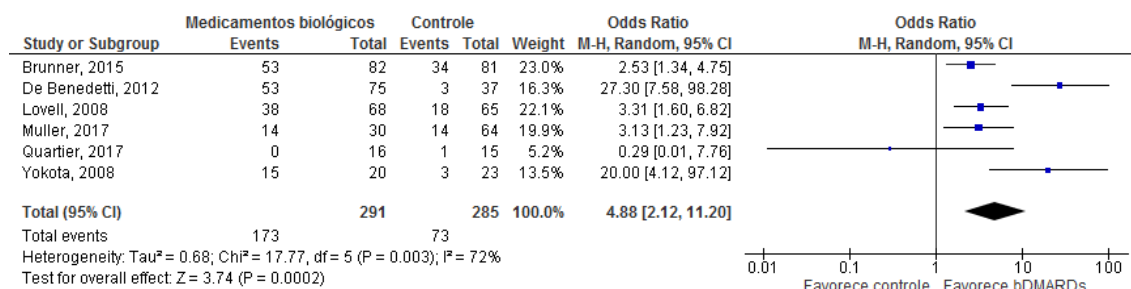
**Figura 4. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ADA) versus controle para o desfecho ACR30.**

Observação RR 2.31 (1.35-3.94).



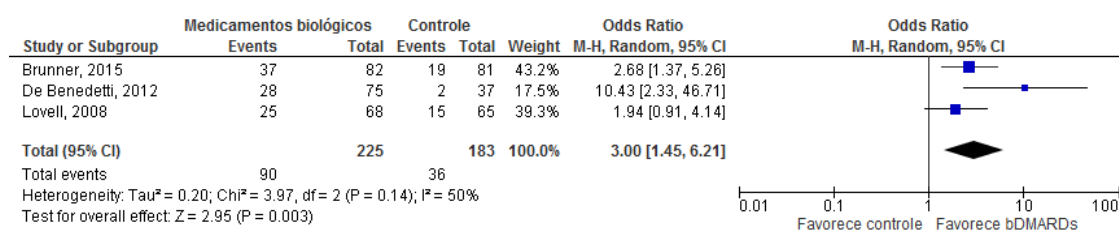
**Figura 5. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ADA) versus controle para o desfecho ACR50.**

Observação RR 2.80 (1.37-5.73).



**Figura 6. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ADA) versus controle para o desfecho ACR70.**

Observação RR 2.50 (1.48-4.21).



**Figura 7. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ADA) versus controle para o desfecho ACR90.**

Observação RR 2.10 (1.21-3.66).

**QUESTÃO 2. Em pacientes com artrite idiopática juvenil, existe diferença na segurança global comparando tratamento com bDMARDs versus csDMARD?**

A maioria das revisões sistemáticas incluídas teve como objetivo primário avaliar a eficácia dos bDMARDs. Ainda assim, algumas das revisões incluídas demonstram um bom perfil de segurança dos bDMARDs e alguns importantes resultados podem ser apresentados. Amarylo et al. (2016) identificaram uma taxa de eventos adversos graves variando entre 0-8% nos estudos que avaliavam pacientes com AIJ poliarticular, sem diferenças estatísticas para o desfecho evento adverso na comparação bDMARDs versus placebo <sup>66</sup>. Tarp et al. (2016) obtiveram resultado parecido na avaliação de pacientes com AIJ sistêmica, reportando que o risco de evento adverso grave foi similar na comparação entre os bDMARDs e também versus placebo <sup>70</sup>. Shepherd (2016) também reportaram uma proporção similar de EA e EA graves entre bDMARDs e controle <sup>69</sup>.

Os desfechos de segurança aqui avaliados foram número de pacientes com ao menos um evento adverso, número de pacientes com ao menos um evento grave e descontinuação devido a evento adverso, os quais incluíram 5, 7 e 6 ECR, respectivamente. Os 10 ECR incluídos trouxeram ao menos um desfecho. Os dados brutos estão disponíveis no apêndice IV. As metanálises não demonstraram diferença significativa quanto ao perfil de segurança dos medicamentos biológicos em comparação com o grupo controle (Figura 8, Figura 9 e Figura 10). Apenas uma das análises apresentou alta heterogeneidade: nº de pacientes que tiveram EA. Ao retirar um único estudo <sup>76</sup>, a heterogeneidade caiu para 0%, e o resultado foi mantido (Apêndice V). Para os outros dois desfechos (EA sérios e descontinuação por EA), apesar da baixa heterogeneidade, os resultados individuais de cada estudo apresentaram intervalos de

confiança englobando uma larga faixa. Isso pode ser justificado pelo baixo número de eventos observados em ambos grupos, confirmando um bom perfil de segurança dos medicamentos biológicos.

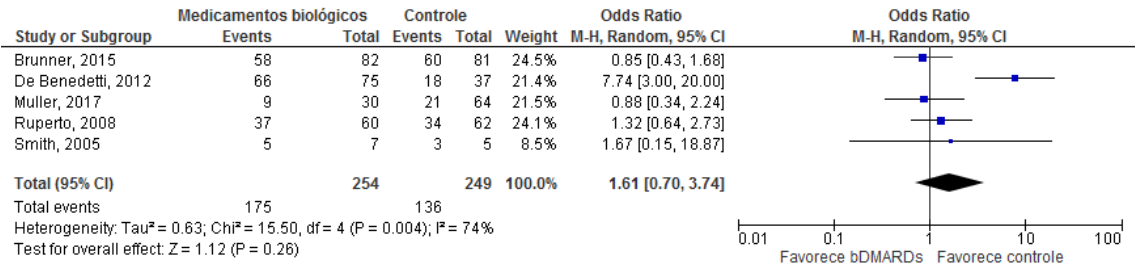


Figura 8. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ABA) versus controle para o desfecho nº de pacientes com EA.

Observação RR 1.17 (0.89-1.55).

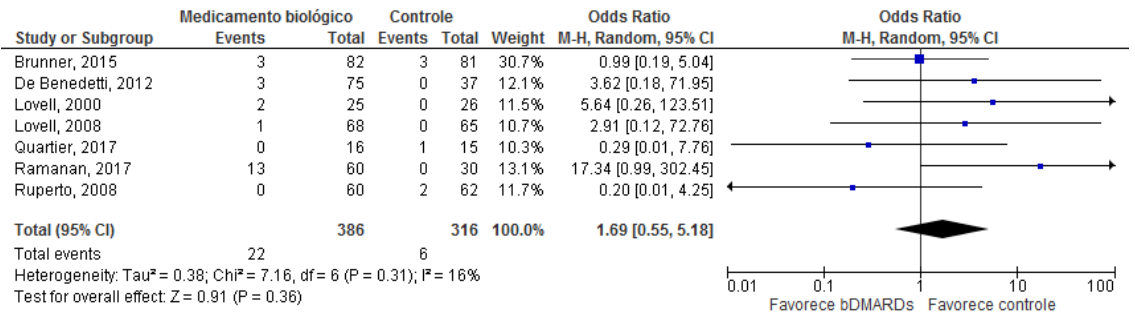


Figura 9. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ABA, ADA) versus controle para o desfecho nº de pacientes com EA grave.

Observação RR 1.60 (0.56-4.61).

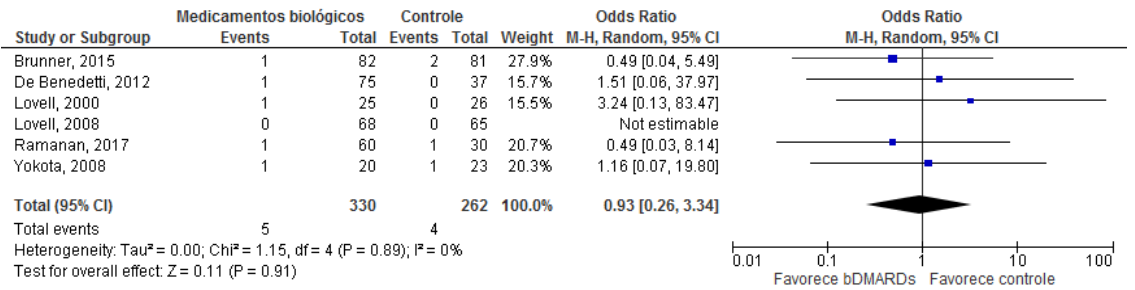


Figura 10. Forest plot da comparação de medicamentos biológicos (TOC, ETA, ADA) versus controle para o desfecho nº de pacientes com descontinuação devido a EA.

Observação RR 0.93 (0.27-3.24).

Os resultados aqui 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. Com isso, apesar de serem “inversamente proporcionais”, os resultados obtidos nessas metanálises demonstraram a concordância entre os desfechos.

Associados a essa resposta terapêutica, 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.

### **3.8. Limitações do domínio clínico**

Algumas limitações presentes nesse dossiê podem ser destacadas:

- 1) O agrupamento dos medicamentos biológicos e comparadores nas metanálises podem ter favorecido a elevação da heterogeneidade, a qual além de reduzida e explicada por meio das subanálises, ainda representa heterogeneidade de magnitude, mas não de direção do efeito; ou seja, ainda que a confiança nos resultados possa ser reduzida devido à presença de heterogeneidade, esta baixa confiança se limita ao quanto os bDMARDs são mais eficazes que o controle e não se de fato são mais eficazes;
- 2) Foram incluídos todos os tipos de AIJ nas análises, ainda que pacientes com diferentes classificações de AIJ também podem apresentar diferentes resultados

terapêuticos. Isso foi necessário devido à falta de reporte para cada subtipo, bem como reduzido número de estudos, inviabilizando análises de subgrupos;

3) Pelo mesmo motivo mencionado anteriormente, foi necessário incluir qualquer tipo de paciente quanto ao uso anterior de DMARD (apresentando resposta insatisfatória a um ou mais DMARDs ou não), pois os estudos não traziam dados suficientes ou resultados em separado.

A comparação entre bDMARDs e csDMARD demonstrou que ambos os tratamentos são custo-efetivos, no entanto os bDMARDs são uma opção de tratamento para os pacientes refratários a terapia convencional, apresentando melhor efetividade. A incorporação dos bDMARDs para o tratamento de pacientes com artrite idiopática juvenil pode promover um investimento adicional estimado em aproximadamente R\$ 45 milhões em 5 anos quando comparado ao cenário atual, representando um incremento de R\$ 0,19 ano (ou R\$ 0,016/mês) por beneficiário do sistema de saúde suplementar.

### 4.1. Análise de custo-efetividade – Desenho

Consiste em um estudo econômico completo, realizado a partir de dados oriundos de literatura científica para avaliar o custo-efetividade do bDMARDs *versus* csDMARD para o tratamento de pacientes com artrite idiopática juvenil. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos dos estudos foram sumarizados conforme o checklist CHEERS *Task Force Report* (**Error! Reference source not found.**).<sup>82</sup>

Tabela 8. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

| Título                 | Análise de custo-efetividade do tratamento baseado em bDMARDs comparado a csDMARD em pacientes com artrite idiopática juvenil   |
|------------------------|---|
| Contexto e objetivos   | A prevalência da artrite idiopática juvenil é estimada em 0,23 casos a cada mil crianças e adolescentes. Os csDMARD consistem no tratamento medicamentoso de primeira escolha, no entanto os bDMARDs apresentam melhor possibilidade de melhora da condição clínica dos pacientes. Desta forma o objetivo deste modelo econômico é realizar a análise de custo-efetividade do tratamento baseado em bDMARDs comparado a csDMARDs em pacientes com artrite idiopática juvenil. |
| População-alvo         | Crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil  |
| Localização            | Brasil  |
| Perspectiva de análise | Sistema de saúde suplementar  |
| Comparadores           | <i>Biological disease-modifying antirheumatic drugs</i> (bDMARDs); <i>Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs</i> (csDMARD)  |
| Horizonte temporal     | Um ano  |
| Taxa de desconto       | Não foi aplicado  |



|                                 |  |
|---------------------------------|--|
| <b>Medidas de efetividade</b>   | ACR70<br>Eventos adversos<br>Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos    |
| <b>Estimativa de custos</b>     | Custos diretos: Exames diagnósticos, medicamentos e complicações.                      |
| <b>Moeda</b>                    | Real (R\$)   |
| <b>Modelo escolhido</b>         | Modelo de Markov   |
| <b>Análise de sensibilidade</b> | Análise de monte Carlo   |
| <b>Premissas</b>                | Assume-se que as probabilidades de tratamento com cada um dos comparadores são iguais. |

#### **4.1.1. População**

A população deste modelo econômico será composta por crianças e adolescentes com artrite idiopática juvenil com indicação de tratamento medicamentoso por bDMARDs ou csDMARD.

#### **4.1.2. Intervenção e comparadores**

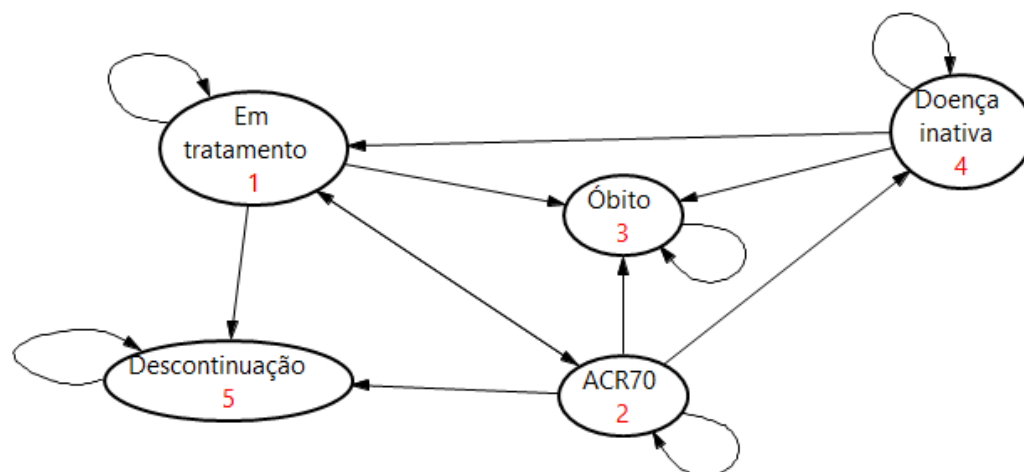
Os tratamentos medicamentosos baseados em bDMARDs comparado a csDMARD em pacientes com artrite idiopática juvenil.

#### **4.1.3. Desfechos – medidas de efetividade**

Serão escolhidos como desfechos o ACR70, a ocorrência de eventos adversos e descontinuação do tratamento devido a eventos adversos.

#### **4.1.4. Modelo escolhido**

O modelo de Markov foi adotado como modelo de análise dos dados. A escolha deste modelo se justifica devido ao cenário clínico do estudo, pois o paciente pode transitar pelos estados de saúde conforme evolução clínica. Adicionalmente, a estrutura deste modelo está conforme demais modelos apresentados na literatura.<sup>83-84</sup> O modelo final está apresentado na **Error! Reference source not found..**



**Figura 11. Modelo conceitual.**

#### 4.1.5. Horizonte temporal

Será considerado como horizonte temporal o período de 1 ano após o início do tratamento medicamentoso. Esse período foi utilizado levando em consideração os estudos apresentados neste dossiê, os quais possuem análises no períodos de 1 ano, de modo que nenhuma extrapolação fosse necessária para os resultados de desfechos.

#### 4.1.6. Efeitos

Foram consideradas probabilidades de atingir ACR70, taxa de eventos adversos e de descontinuação do tratamento devido a eventos adversos. As probabilidades de transição utilizadas para os bDMARDs e csDMARD foram baseadas nas metanálises contempladas no domínio clínico deste dossiê (Tabela 9).

**Tabela 9. Probabilidades de transição.**

| Variável  | bDMARDs  | csDMARD | Referências               |
|---|----------|---------|---------------------------|
| <b>ACR70</b>  | 0,595    | 0,256   | Dossiê                    |
| <b>Eventos adversos</b>                                       | 0,057    | 0,019   | Dossiê                    |
| <b>Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos</b> | 0,015    | 0,015   | Dossiê                    |
| <b>Taxa de doença inativa (hazard ratio)</b>                  | 1,95     | 1,00    | Luca 2016 <sup>83</sup>   |
| <b>Doença inativa após ACR70</b>                              | 0,90     |         | Luca 2016 <sup>83</sup>   |
| <b>Taxa de mortalidade</b>                                    | 0,000071 |         | Hughes 2018 <sup>84</sup> |
| <b>Doença refratária</b>                                      | 0,53     |         | Luca 2016 <sup>83</sup>   |

#### 4.1.7. Perspectiva

Sistema de Saúde Suplementar (Operadoras de Saúde)

#### 4.1.8. Custos

Seguindo a perspectiva proposta, foram utilizados apenas custos diretos e todos os valores demonstrados neste dossiê estão em reais brasileiro. Os custos diretos foram baseados no contexto brasileiro da saúde suplementar.

O custo da descontinuação devido a eventos adversos considerou todos os custos frente ao tratamento dos eventos adversos, incluindo internação em âmbito hospitalar e o custo com medicamentos complementares para o tratamento das manifestações clínicas destes eventos. O custo da doença ativa consiste no custo mensal complementar do tratamento das crianças e adolescentes com AIJ, sendo custos relativos a

acompanhamento fisioterápico, nutricional e medicamentos complementares (Tabela 10).

Os custos de descontinuação devido a eventos adversos e custos da doença ativa foram acessados em um estudo realizado no Canadá, no ano de 2016<sup>83</sup>, e todos os valores foram atualizados para o Brasil e apresentados na forma de Real, para o ano de 2018. Para este ajuste de custos e preço-ano foi utilizada uma ferramenta gratuita baseada na web desenvolvida por Campbell e *Cochrane Economics Methods Group* (CCEMG) e os *Evidence for Policy and Practice Information and Co-ordinating Centre* (EPPI-Center)(Tabela 10).<sup>85</sup>

A análise dos custos levou em consideração um cenário conservador, uma vez que os custos dos medicamentos consideraram o preço de fábrica, ou seja, corresponde ao valor máximo praticado. Desta forma, estes valores podem sofrer alteração para valores inferiores aos apresentados. O racional dos custos considerados para os medicamentos está disponível no Apêndice VI.

**Tabela 10. Custos utilizados no modelo**

| <b>Componente</b>  | <b>Frequência</b> | <b>Custo Total</b> | <b>Fonte</b>              |
|--|-------------------|--------------------|---------------------------|
| <b>Medicamentos</b>  |                   |                    |                           |
| bDMARDs  | Mensal            | 6960,60            | BRASIL 2018 <sup>86</sup> |
| csDMARD  | Mensal            | 511,32             | BRASIL 2018 <sup>86</sup> |
| <b>Avaliação Inicial / Acompanhamento Mensal</b>   |                   |                    |                           |
| Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas)          | Mensal            | 18,01              | AMB 2016 <sup>87</sup>    |
| Creatinina, dosagem  | Mensal            | 8,12               | AMB 2016 <sup>87</sup>    |
| Transaminase oxalacética (amino transferase aspartato), dosagem                              | Mensal            | 14,94              | AMB 2016 <sup>87</sup>    |
| Transaminase pirúvica (amino transferase de alanina), dosagem                                | Mensal            | 14,94              | AMB 2016 <sup>87</sup>    |
| Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas, FA, TGO, TGP e Gama-PGT) | Mensal            | 103,18             | AMB 2016 <sup>87</sup>    |
| Proteína C reativa, quantitativa, dosagem (turbidimetria, nefelometria)                      | Mensal            | 44,97              | AMB 2016 <sup>87</sup>    |
| Hemossedimentação, (VHS), velocidade   | Mensal            | 8,12               | AMB 2016 <sup>87</sup>    |
| Fator reumatoide, quantitativo, dosagem (turbidimetria, nefelometria)                        | Mensal            | 24,15              | AMB 2016 <sup>87</sup>    |
| Fator reumatoide, teste do látex (qualitativo), pesquisa                                     | Mensal            | 24,15              | AMB 2016 <sup>87</sup>    |
| Consulta clínica com médico pediatra   | Mensal            | 104,64             | AMB 2016 <sup>87</sup>    |
| Consulta clínica com médico reumatologista   | Mensal            | 104,64             | AMB 2016 <sup>87</sup>    |
| Consulta clínica com médico oftalmologista   | Mensal            | 104,64             | AMB 2016 <sup>87</sup>    |
| <b>Descontinuação devido a eventos adverso</b>   | Mensal            | 13.250,69          | LUCA 2016 <sup>83</sup>   |
| <b>Custo doença ativa (excluindo avaliação mensal)</b>                                       | Mensal            | 555,15             | LUCA 2016 <sup>83</sup>   |
| <b>Custo doença ativa (ACR70)</b>  | Mensal            | 240,42             | LUCA 2016 <sup>83</sup>   |

#### 4.1.9. Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística de Monte Carlo, a qual permite avaliar as incertezas presentes no modelo e a robustez dos resultados obtidos. O modelo foi executado 100.000 vezes para estimar os custos médios e ajustamos as distribuições através de um método informal para produzir distribuições iguais para uma análise Bayesiana formal com antecedentes não informativos.

Para as análises de sensibilidade as variáveis de custo foram ajustadas com percentual de 20% para definir os limites inferiores e superiores, conforme recomendação da Associação Médica Brasileira.<sup>87</sup> De modo similar, as variáveis de efetividade foram ajustadas com percentual de 10% para obtenção dos limites de variação.

#### **4.1.10. Suposições do modelo**

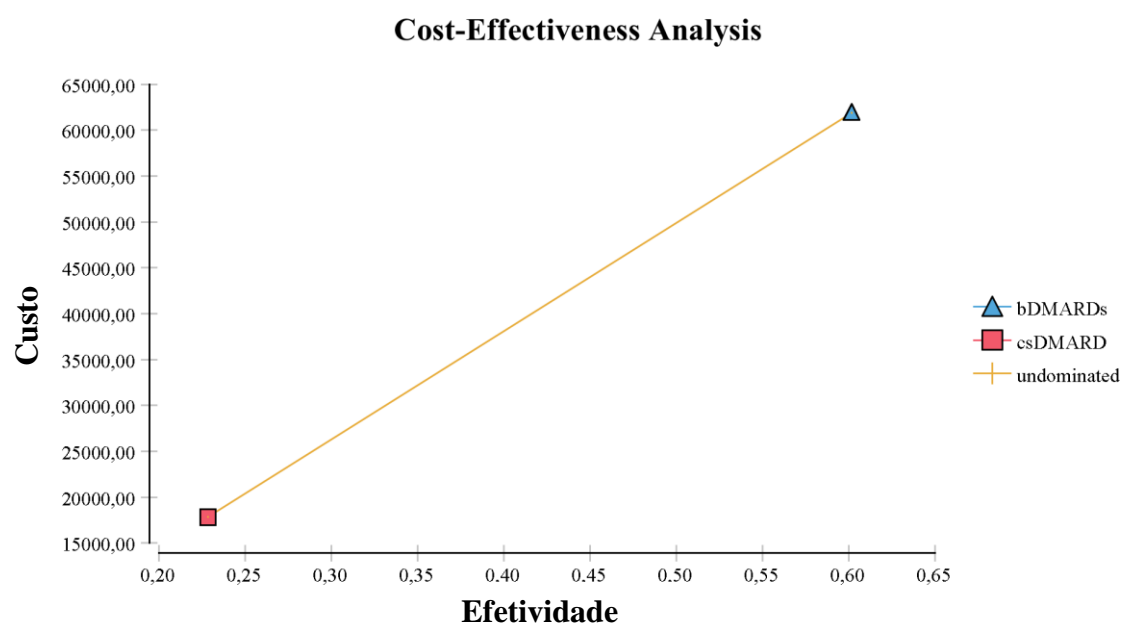
- Apesar de todos os pacientes terem sido expostos previamente a csDMARDs, efeitos residuais não são considerados neste modelo, tendo em vista que estão presentes tanto no braço que permanece em csDMARDs quanto bDMARDs e portanto, sem diferenças;
- As probabilidades de tratamento entre os dois braços comparadores são iguais.

### **4.2. Análise de custo-efetividade – Resultados**

#### **4.2.1. Resultados determinísticos do caso-base**

A análise determinística demonstrou que o tratamento baseado em bDMARDs (não dominado) apresenta maior custo e efetividade ao ser comparado com csDMARDs (não dominado). Foi verificado que o tratamento baseado em bDMARDs apresenta um custo adicional de R\$ 44.080,41 e uma efetividade incremental de 37% quando comparado a csDMARD. Os bDMARDs apresentam uma razão custo-efetividade incremental de R\$ 118.060,49 por paciente adicional que atinge ACR70.

De uma forma pragmática a interpretação desses resultados é que os pacientes que utilizam o tratamento médico baseado em bDMARDs ao longo de um ano apresentam uma probabilidade 37% superior de alcançar o ACR70 e consequente inativação da doença, com um custo adicional de R\$ 44.080,41, quando comparado ao tratamento com csDMARD (Tabela 10).



**Figura 12. Análise de custo-efetividade.**

**Tabela 11. Resultados da análise de custo-efetividade (caso-base).**

| Tratamento      | Custo (R\$) | Custo incremental (R\$) | Efetividade | Efetividade Incremental | Custo-efetividade Incremental | Custo-efetividade | Conclusão    |
|-----------------|-------------|-------------------------|-------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------|--------------|
| <b>csDMARDs</b> | 17.828,19   | -                       | 0,23        |                         |                               | 78.089,70         | Não dominado |
| <b>bDMARDs</b>  | 61.908,60   | 44.080,41               | 0,60        | 0,37                    | 118.060,49                    | 102.893,69        | Não dominado |



#### 4.2.2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 100.000 alterações das variáveis e considerando todos os limiares de disposição a pagar, o tratamento baseado em bDMARDs se torna a primeira opção de escolha após o limiar de disposição a pagar de R\$ 118.000 por paciente adicional em ACR70 (**Error! Reference source not found.**).

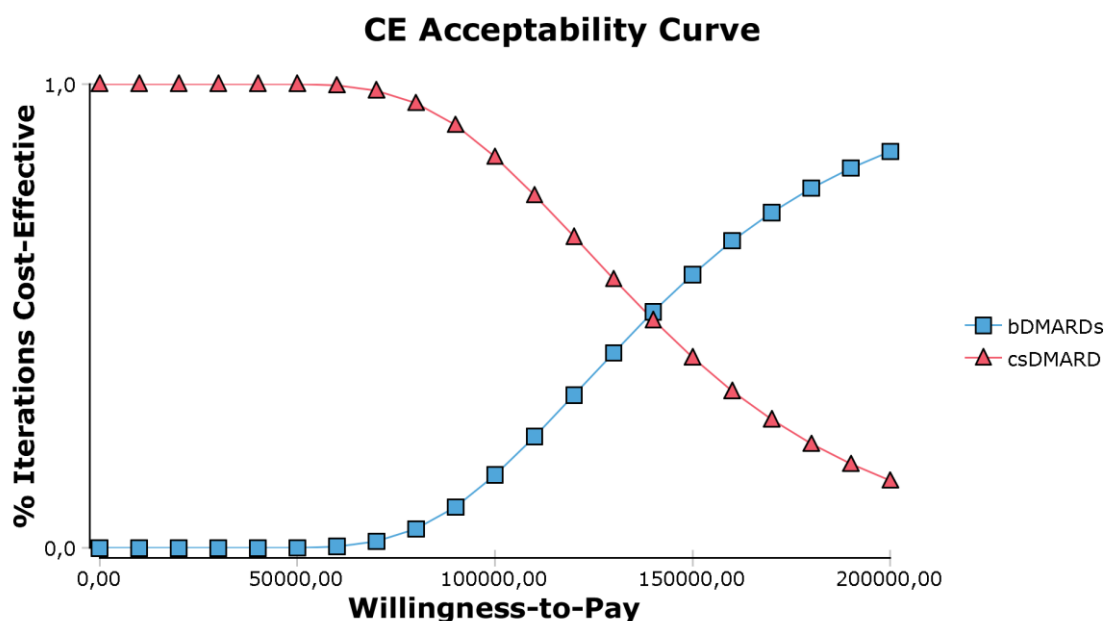
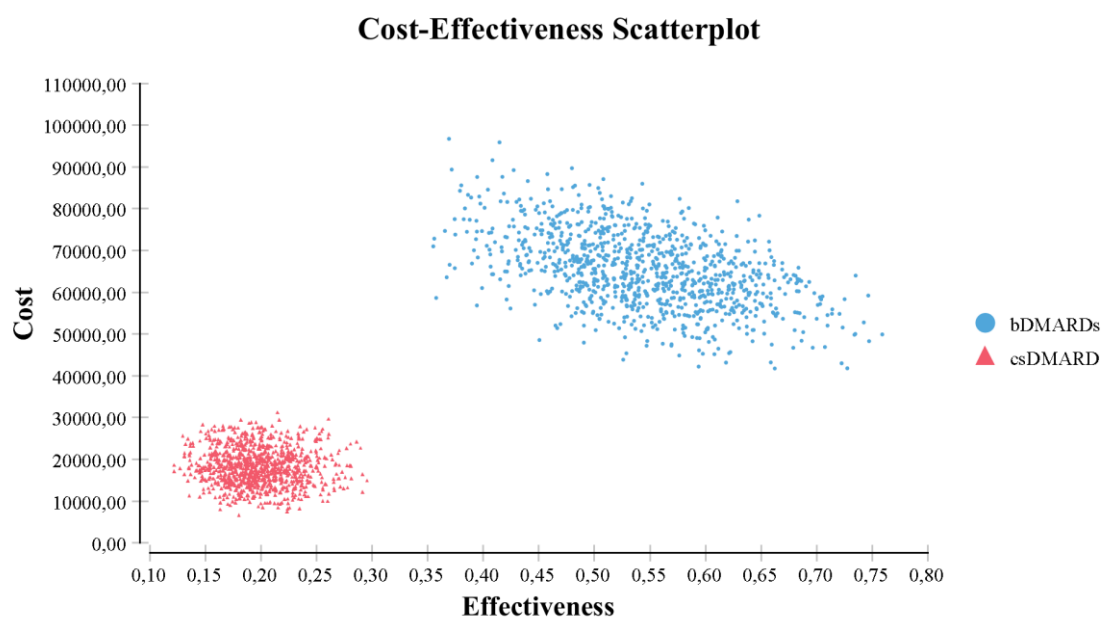


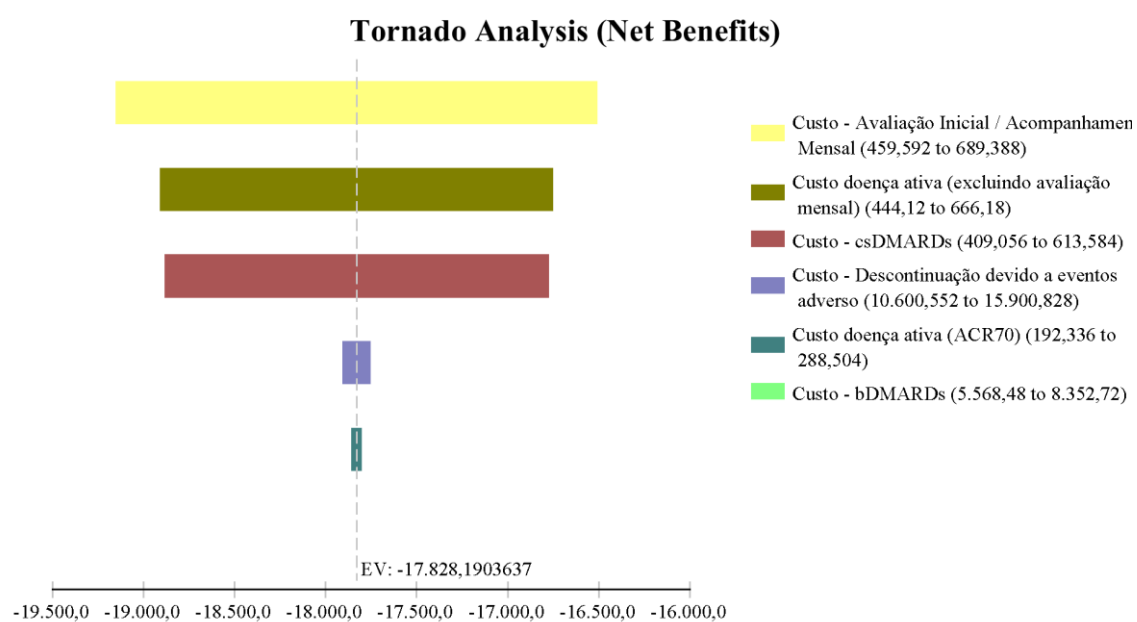
Figura 13. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

A **Error! Reference source not found.** demonstra todas as relações de custo e efetividade realizadas pelos tratamentos medicamentosos comparados, a qual permite avaliar que tanto os resultados para bDMARDs como para csDMARDs estão concentrados, mesmo com as variações realizadas, indicando que o modelo é robusto. Os resultados para bDMARD, entretanto, se apresentam ocupando uma maior área no gráfico, o que indica que os desfechos para esse tratamento são mais sensíveis as variações dos parâmetros utilizados, sendo que a probabilidade de atingir ACR70 pode chegar a mais de 75%, com um custo de menos de R\$ 45 mil reais, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental de menos de R\$ 60 mil reais por paciente adicional com resposta.



**Figura 14. Scatterplot de custo-efetividade.**

Ao ser avaliado o impacto individual de cada um dos fatores incluídos no modelo econômico, foi verificado que o custo da avaliação inicial ou acompanhamento apresentou maior impacto no resultado de custo-efetividade incremental, sendo seguido pelo custo da doença ativa e o custo do csDMARD (**Error! Reference source not found.**).



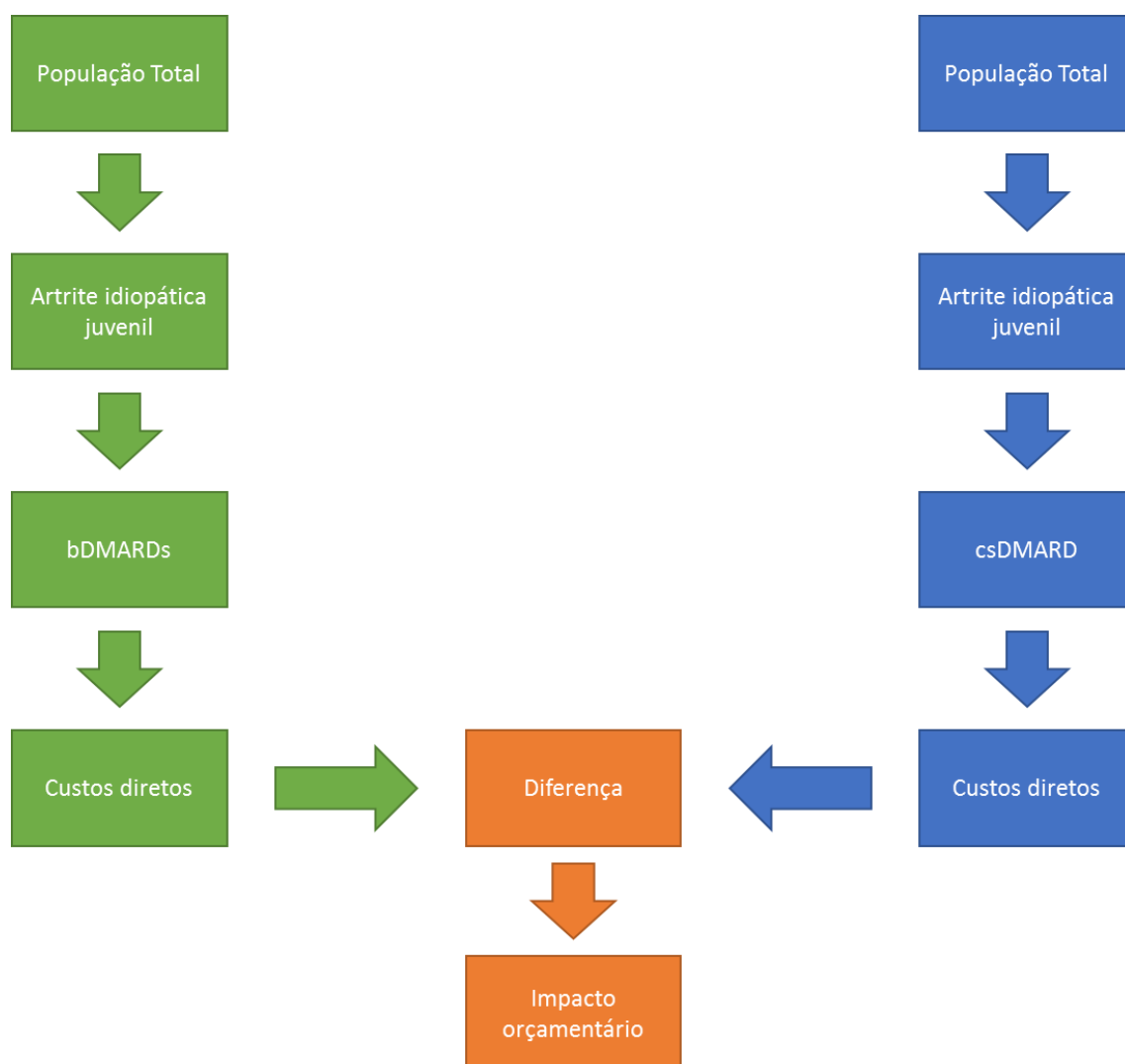
**Figura 15. Diagrama de Tornado: análise de sensibilidade univariada.**

#### **4.2.3. Conclusões sobre análise de custo-efetividade**

O modelo desenvolvido indicou que os bDMARDs são uma opção custo-efetiva para pacientes que já utilizaram csDMARD e são refratários ou não toleram o tratamento com csDMARDs, considerando que o maior custo do tratamento baseado em bDMARDs é justificado por sua melhor efetividade. As análises de sensibilidade mostraram que o modelo é robusto, mesmo com a variação de seus parâmetros.

#### **4.3. Análise de impacto orçamentário – Desenho**

A análise de impacto orçamentário foi realizada com base na incorporação do bDMARDs para o tratamento de pacientes com artrite idiopática juvenil. Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, o relato da presente análise segue recomendações da ISPOR.<sup>88</sup> Além disso, a estrutura do modelo é representada esquematicamente na **Error! Reference source not found..**



**Figura 16. Diagrama da estrutura do modelo para análise de impacto orçamentário.**

#### **4.3.1. População**

A população foi estimada com base em dados secundários. Partindo do pressuposto que a incidência de artrite idiopática juvenil em crianças e adolescentes é de 2 a 20 casos a cada 100.000 crianças, conforme reportado na literatura, assumiu-se para o modelo, em um cenário conservador, a incidência de 20 casos a cada 100.000 crianças. Desta forma foram acessados os dados da população da ANS conforme idade e foi realizada uma regressão linear (*Ordinary least squares*) para a determinação da população para os anos de 2020 a 2024. Adicionalmente foram selecionados os pacientes com AIJ que não responderam ao tratamento de primeira linha e estariam elegíveis ao tratamento com bDMARDs (59 %) <sup>89</sup>.

**Tabela 12. Definição da população elegível da análise de impacto orçamentário.**

| População  | Ano 1      | Ano 2      | Ano 3      | Ano 4      | Ano 5      |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| SSS  | 11.319.805 | 11.433.003 | 11.547.333 | 11.662.806 | 11.779.434 |
| AIJ  | 2264       | 2287       | 2310       | 2333       | 2356       |
| AIJ – sem resposta ao tratamento de primeira linha | 1336       | 1350       | 1363       | 1377       | 1391       |

AIJ - artrite idiopática juvenil; SSS – Sistema de Saúde Suplementar.

#### 4.3.2. Dinâmica de mercado – Market share

O *market share* entre csDMARDs + placebo e bDMARDs foi estimado a partir da expectativa de difusão da tecnologia. Por serem parâmetros com elevado impacto no resultado e por possuírem muita incerteza, esses parâmetros são explorados em análise de cenário. Cabe ressaltar que considerando os dados da Artrite Reumatoide, mercado maduro com amplo acesso a medicamentos biológicos, a biopenetração com relação aos medicamentos csDMARD é de cerca de 15%, considerando dados do DATASUS. Assim, de forma conservadora, adotamos no cenário base uma biopenetração máxima de 25% para os biológicos, e analisamos um cenário alternativo com uma proporção de até 50%. As proporções utilizadas no caso-base e na análise de cenário são apresentadas a seguir:

**Tabela 13. Dinâmica de mercado proposta.**

|                             | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>DIFUSÃO CONSERVADORA</b> |       |       |       |       |       |
| <b>Cenário Atual</b>        |       |       |       |       |       |
| bDMARDs                     | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    |
| csDMARDs + placebo          | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  |
| <b>Cenário Proposto</b>     |       |       |       |       |       |
| bDMARDs                     | 5%    | 10%   | 15%   | 20%   | 25%   |
| csDMARDs + placebo          | 95%   | 90%   | 85%   | 80%   | 75%   |
| <b>DIFUSÃO OTIMISTA</b>     |       |       |       |       |       |
| <b>Cenário Atual</b>        |       |       |       |       |       |
| bDMARDs                     | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    | 0%    |
| csDMARDs + placebo          | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  | 100%  |
| <b>Cenário Proposto</b>     |       |       |       |       |       |
| bDMARDs                     | 10%   | 20%   | 30%   | 40%   | 50%   |
| csDMARDs + placebo          | 90%   | 80%   | 70%   | 60%   | 50%   |

**Tabela 14. Estimativa da população usuária considerando os cenários.**

|                             | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 |
|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>DIFUSÃO CONSERVADORA</b> |       |       |       |       |       |
| <b>Cenário Atual</b>        |       |       |       |       |       |
| <b>bDMARDs</b>              | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| <b>csDMARDs</b>             | 1336  | 1350  | 1363  | 1377  | 1391  |
| <b>Cenário Proposto</b>     |       |       |       |       |       |
| <b>bDMARDs</b>              | 67    | 135   | 205   | 276   | 348   |
| <b>csDMARDs</b>             | 1.269 | 1.215 | 1.158 | 1.101 | 1.043 |
| <b>DIFUSÃO OTIMISTA</b>     |       |       |       |       |       |
| <b>Cenário Atual</b>        |       |       |       |       |       |
| <b>bDMARDs</b>              | 0     | 0     | 0     | 0     | 0     |
| <b>csDMARDs</b>             | 1336  | 1350  | 1363  | 1377  | 1391  |
| <b>Cenário Proposto</b>     |       |       |       |       |       |
| <b>bDMARDs</b>              | 134   | 270   | 409   | 551   | 696   |
| <b>csDMARDs</b>             | 1.202 | 1.080 | 954   | 826   | 695   |

#### **4.3.3. Horizonte temporal**

O horizonte temporal do case base foi de 5 anos. O modelo pode ser ajustado para realizar a análise com horizonte temporal em diferentes períodos.

#### **4.3.4. Perspectiva**

A perspectiva dessa análise de impacto orçamentário foi do Sistema de Saúde Suplementar.

#### **4.3.5. Custos**

Os custos considerados na análise de impacto orçamentário foram os mesmos da análise de custo-efetividade.

#### **4.3.6. Análise de sensibilidade**

A análise de sensibilidade foi a mesma do modelo de custo-efetividade.

#### **4.3.7. Suposições do modelo**

As suposições foram as mesmas da análise de custo-efetividade.

## 4.4. Análise de impacto orçamentário – Resultados

### 4.4.1. Resultados determinísticos do caso-base

A análise determinística para o período escolhido demonstrou que após a inclusão do bDMARDs no cenário proposto, um custo incremental de cerca de R\$ 2,9 milhões seria necessário no primeiro ano, chegando a R\$ 15 milhões no quinto ano, para o cenário base. Foi verificado um investimento adicional de R\$ 45.446.903 e R\$ 90.805.645 ao longo dos 5 anos para, respectivamente, difusão conservadora e otimista.

**Tabela 15. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).**

| Tecnologias                 | Ano 1      | Ano 2      | Ano 3      | Ano 4      | Ano 5      |
|-----------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Difusão Conservadora</b> |            |            |            |            |            |
| <b>Cenário atual</b>        | 23.818.462 | 24.068.057 | 24.299.823 | 24.549.418 | 24.799.012 |
| <b>Cenário proposto</b>     | 26.771.849 | 30.018.912 | 33.336.307 | 36.715.611 | 40.138.995 |
| <b>Impacto orçamentário</b> | 2.953.387  | 5.950.855  | 9.036.484  | 12.166.193 | 15.339.983 |
| <b>Difusão Otimista</b>     |            |            |            |            |            |
| <b>Cenário atual</b>        | 23.818.462 | 24.068.057 | 24.299.823 | 24.549.418 | 24.799.012 |
| <b>Cenário proposto</b>     | 29.725.237 | 35.969.767 | 42.328.711 | 48.837.724 | 55.478.978 |
| <b>Impacto orçamentário</b> | 5.906.775  | 11.901.711 | 18.028.888 | 24.288.306 | 30.679.965 |

### 4.4.2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística multivariada

A análise de sensibilidade probabilística multivariada demonstrou que após 100.000 alterações das variáveis e considerando todos os limiares de disposição a pagar uso de bDMARDs demonstrou um aumento médio de R\$ 48.911.212 em 5 anos conforme demonstra a tabela 15. Assim como demonstrou que este aumento poderá ficar entre R\$ 39.830.339 e R\$ 59.468.025 no período de 5 anos, demonstrando a robustez do modelo.

**Tabela 16. Resultados da análise de impacto orçamentário (caso-base).**

| Tecnologias   | Ano 1      | Ano 2      | Ano 3      | Ano 4      | Ano 5      |
|---|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Custos de aquisição + oportunidade (valor médio)</b> |            |            |            |            |            |
| <b>Cenário atual</b>                                    | 24.057.279 | 24.370.745 | 24.614.453 | 24.860.597 | 25.109.203 |

|  |            |            |            |            |            |
|--|------------|------------|------------|------------|------------|
| <b>Cenário proposto</b>                                  | 27.223.517 | 30.785.733 | 34.333.159 | 37.948.455 | 41.632.624 |
| <b>Impacto orçamentário</b>                              | 3.166.238  | 6.414.988  | 9.718.707  | 13.087.858 | 16.523.421 |
| <b>Custos de aquisição + oportunidade (valor mínimo)</b> |            |            |            |            |            |
| <b>Cenário atual</b>                                     | 12.541.486 | 12.704.901 | 12.831.950 | 12.960.270 | 13.089.872 |
| <b>Cenário proposto</b>                                  | 15.119.879 | 17.928.880 | 20.746.278 | 23.618.231 | 26.545.549 |
| <b>Impacto orçamentário</b>                              | 2.578.393  | 5.223.979  | 7.914.328  | 10.657.962 | 13.455.677 |
| <b>Custos de aquisição + oportunidade (valor máximo)</b> |            |            |            |            |            |
| <b>Cenário atual</b>                                     | 35.585.703 | 36.049.385 | 36.409.879 | 36.773.978 | 37.141.717 |
| <b>Cenário proposto</b>                                  | 39.435.330 | 43.848.960 | 48.226.235 | 52.686.670 | 57.231.492 |
| <b>Impacto orçamentário</b>                              | 3.849.627  | 7.799.575  | 11.816.356 | 15.912.693 | 20.089.774 |

#### **4.4.3. Conclusões sobre análise de impacto orçamentário**

Foi verificado que no cenário proposto, com a implementação dos bDMARDs para o tratamento de pacientes com artrite idiopática infantil, os resultados apontam um investimento adicional de aproximadamente R\$ 45 milhões ao longo de 5 anos, quando comparado ao cenário atual, na análise mais conservadora. Esse investimento garantiria a continuidade do tratamento para os pacientes com AIJ, que é uma doença de natureza crônica e por isso exige diferentes linhas de tratamento. Se considerarmos o número total de beneficiários do sistema de saúde suplementar segundo a ANS, de 47.328.703, esse valor representa um incremento médio de R\$ 0,19 ao ano (ou menos de R\$ 0,02/mês) por beneficiário do sistema de saúde suplementar.



## RECOMENDAÇÕES FINAIS

---

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.<sup>18</sup> 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.<sup>15</sup>

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.

Do ponto de vista econômico, a comparação entre bDMARDs e csDMARD demonstrou que ambos os tratamentos podem ser eficientes, no entanto os bDMARDs apresentam melhor efetividade, embora resulte em um custo maior, no cenário conservador utilizado. Apesar da comparação com os csDMARDs, que foi feita de acordo com as Diretrizes do Ministério da Saúde, já que este é o tratamento atualmente disponível no sistema de saúde suplementar, a presente submissão sugere a incorporação dos medicamentos biológicos para aqueles pacientes que são refratários ou não toleram o tratamento com csDMARDs, ou seja, uma população que atualmente não possui nenhuma opção de tratamento no sistema de saúde suplementar, permanecendo com a doença ativa e gerando assim um alto impacto para o sistema de saúde.

As principais agências de avaliação de tecnologia no mundo, incluindo o *NICE*, o *SMC*, o *CADTH* e o *PBAC* recomendaram o uso dos medicamentos imunobiológicos

para o tratamento da AIJ. No Brasil, os medicamentos bDMARDS estão disponíveis no Sistema Único de Saúde para o tratamento da AIJ conforme o PCDT vigente de artrite reumatoide e o novo PCDT atualizado pela CONITEC, exclusivo para AIJ, que se encontra em processo de publicação após consulta pública.

A incorporação dos bDMARDS para o tratamento de pacientes com artrite idiopática juvenil refratários ou intolerantes a csDMARD se provou eficaz na redução de sintomas e consequente controle da doença, sendo que um investimento adicional estimado em aproximadamente R\$ 2,9 milhões no primeiro ano e totalizando R\$ 45 milhões em 5 anos seriam suficientes para sua incorporação. Considerando o horizonte de tempo de 5 anos e o número de beneficiários no sistema de saúde suplementar, seria necessário um gasto incremental médio de menos de R\$ 0,02 por mês por beneficiário para que as crianças e adolescentes com AIJ tivessem acesso à um tratamento mais eficaz e com maiores probabilidades de controle da doença.

Com isso, fica evidente a importância da incorporação dos bDMARDS 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.

## Referências

---

1. Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balkan Med J*. 2017 Apr;34(2):90–101.
2. Silva, CAA. Doenças Reumáticas na Criança e no Adolescente - Série Pediatria - Instituto da Criança FMUSP, Editora Manole, 3ª edição, 2018.
3. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet* (London, England). 2007 Mar;369(9563):767–78.
4. 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.
5. Reumatologia SB de. Artrite Idiopática Juvenil. 2017.
6. Weiss JE, Ilowite NT. Juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Clin North Am*. 2005 Apr;52(2):413–42, vi.
7. Oliveira-Ramos F, Eusébio M, M Martins F, Mourão AF, Furtado C, Campanilho-Marques R, et al. Juvenile idiopathic arthritis in adulthood: fulfilment of classification criteria for adult rheumatic diseases, long-term outcomes and predictors of inactive disease, functional status and damage. *RMD Open* [Internet]. 2016 Sep 1;2(2):e000304. Available from: <http://rmdopen.bmj.com/content/2/2/e000304.abstract>
8. Feger DM, Longson N, Dodanwala H, Ostrov BE, Olsen NJ, June RR. Comparison of Adults With Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis to Adults With Rheumatoid Arthritis: A Cross-sectional Analysis of Clinical Features and Medication Use. *J Clin Rheumatol*. 2018 May;
9. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. *Rheumatol Ther*. 2016 Dec;3(2):187–207.
10. Kahn PJ. Juvenile idiopathic arthritis - what the clinician needs to know. *Bull Hosp Jt Dis*. 2013;71(3):194–9.
11. Martini A. Systemic juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev*. 2012 Nov;12(1):56–9.
12. Silva CAA, Silva CHM, Robazzi TCM V, Lotito APN, Mendroni Junior A, Jacob CMA, et al. Síndrome de ativação macrofágica associada com artrite idiopática juvenil sistêmica . Vol. 80, *Jornal de Pediatria* . scielo ; 2004. p. 517–22.
13. Armon K. Outcomes for Juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Child Health* (Oxford). 2014;24(2):64–71.
14. Palman J, Shoop-Worrall S, Hyrich K, McDonagh JE. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of Juvenile idiopathic arthritis.

Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018 Apr;32(2):206–22.

15. Adam V, St-Pierre Y, Fautrel B, Clarke AE, Duffy CM, Penrod JR. What is the impact of adolescent arthritis and rheumatism? Evidence from a national sample of Canadians. *J Rheumatol*. 2005 Feb;32(2):354–61.
16. Thornton J, Lunt M, Ashcroft DM, Baildam E, Foster H, Davidson J, et al. Costing juvenile idiopathic arthritis: examining patient-based costs during the first year after diagnosis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2008/04/16. 2008 Jul;47(7):985–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417528>
17. Bernatsky S, Duffy C, Malleson P, Feldman DE, St Pierre Y, Clarke AE. Economic impact of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007 Feb;57(1):44–8.
18. Cassidy JT, Petty RE. *Textbook of Pediatric Rheumatology*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1995.
19. Brunner HI, Klein-Gitelman MS, Miller MJ, Trombley M, Baldwin N, Kress A, et al. Health of children with chronic arthritis: relationship of different measures and the quality of parent proxy reporting. *Arthritis Rheum*. 2004 Oct;51(5):763–73.
20. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Schontube M, Zink A. Burden and cost of illness in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Jul;63(7):836–42.
21. Fantini F, Gerloni V, Gattinara M, Cimaz R, Arnoldi C, Lupi E. Remission in juvenile chronic arthritis: a cohort study of 683 consecutive cases with a mean 10 year followup. *J Rheumatol*. 2003 Mar;30(3):579–84.
22. Foster HE, Marshall N, Myers A, Dunkley P, Griffiths ID. Outcome in adults with juvenile idiopathic arthritis: a quality of life study. *Arthritis Rheum*. 2003 Mar;48(3):767–75.
23. Bulatovic M, Heijstek MW, Verkaaik M, van Dijkhuizen EHP, Armbrust W, Hoppenreijns EPA, et al. High prevalence of methotrexate intolerance in juvenile idiopathic arthritis: development and validation of a methotrexate intolerance severity score. *Arthritis Rheum*. 2011 Jul;63(7):2007–13.
24. Ferrara G, Mastrangelo G, Barone P, La Torre F, Martino S, Pappagallo G, et al. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2018 Jul;16(1):46.
25. Klein A, Horneff G. Treatment strategies for juvenile idiopathic arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2009 Dec;10(18):3049–60.
26. Kasapçopur Ö, Barut K. Treatment in juvenile rheumatoid arthritis and new treatment options. *Turk Pediatr Ars*. 2015 Mar;50(1):1–10.
27. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura Y, 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 . *Arthritis Rheum.* 2013 Oct;65(10):2499–512.

28. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2011 Apr;63(4):465–82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21452260>
29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. 2017.
30. Scottish Medicines Consortium - SMC. adalimumab (Humira®), 40mg solution for injection in pre-filled syringe or pen, 40mg/0.8ml solution for injection vial for paediatric use (No: 738/11). 2011.
31. Scottish Medicines Consortium - SMC. adalimumab 40mg solution for injection (Humira) (No: 533/09). 2009;
32. Scottish Medicines Consortium - SMC. adalimumab 40mg solution for injection in pre-filled syringe or pen, 40mg/0.8ml solution for injection vial for paediatric use (Humira®) (No:881/13). 2013;
33. Scottish Medicines Consortium - SMC. etanercept 10mg and 25mg powder and solvent for solution for injection for paediatric use, 25mg and 50mg solution for injection in pre-filled syringe, 50mg solution for injection in pre-filled pen (Enbrel®) (No: 842/13). 2013;
34. Scottish Medicines Consortium - SMC. etanercept 10mg and 25mg powder and sterile water for solution for injection for paediatric use (Enbrel®) (No: 782/12). 2012;
35. Scottish Medicines Consortium - SMC. abatacept (Orencia®), 250mg powder for concentrate for solution for injection (No: 618/10). 2011;
36. Scottish Medicines Consortium - SMC. adalimumab 40mg solution for injection in pre-filled syringe or pen, 40mg/0.8mL solution for injection vial for paediatric use (Humira®) SMC No. (1050/15). 2015;
37. Scottish Medicines Consortium - SMC. tocilizumab, 20mg/mL concentrate for infusion (RoActemra®) SMC No. (930/13). 2013;
38. Scottish Medicines Consortium - SMC. tocilizumab, 20mg/mL concentrate for solution for infusion (RoActemra®) SMC No. (754/12). 2012;
39. NICE. Abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis. 2015;
40. NICE. Abatacept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis Final scope. 2009;

41. NICE. Tocilizumab for the treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. 2011;
42. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Abatacept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis Final scope. 2013;
43. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Abatacept for the treatment of juvenile idiopathic arthritis Final scope. 2009;
44. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Common Drug Review Subsequent Entry Biologic Review Report ETANERCEPT (ERELZI). 2009;
45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. Patient Group Input Submissions ETANERCEPT (ERELZI). 2017;
46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. tocilizumab (Actemra, intravenous). 2009;
47. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. CDEC FINAL RECOMMENDATION TOCILIZUMAB (Actemra — Hoffmann-La Roche) New Indication: Arthritis, Systemic Juvenile Idiopathic. 2012;
48. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH. CDEC FINAL RECOMMENDATION TOCILIZUMAB (Actemra — Hoffmann-La Roche Limited) New Indication: Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. 2014;
49. PBAC. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Etanercept, injection set containing 4 vials powder for injection 25 mg and 4 prefilled syringes solvent 1 mL; injections 50 mg in 1 mL single use pre-filled syringes; injection 50 mg in 1 mL single use auto-injector, Enbr. 2012;
50. PBAC. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Tocilizumab, concentrate for injection, 80 mg in 4 mL, 200 mg in 10 mL and 400 mg in 20 mL, Actemra®. 2011;
51. PBAC. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Abatacept, powder for I.V. infusion, 250 mg, Orencia®. 2011;
52. PBBAC. PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Tocilizumab, concentrate for injection, 80 mg in 4 mL, 200 mg in 10 mL and 400 mg in 20 mL, Actemra®. 2013;
53. PBAC. Public Summary Document Product: Tocilizumab, solution for I.V. infusion, 80 mg in 4 mL, 200 mg in 10 mL and 400 mg in 20 mL, Actemra®. 2013;
54. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 4. ed. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 2014. 80 p.
55. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas - Elaboração de revisão

- sistemática e metanálise de estudos de acurácia diagnóstica. 2014. 1-118 p.
56. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
  57. Brasil. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF: Ministério da Saúde; 2013. p. 96.
  58. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. 1997 Jul;40(7):1202–9.
  59. Hane PJ. Newsbreaks: Elsevier announces Scopus service. *Inf Today* 2004. 2017.
  60. Higgins JP, Savović J, Page MJ, Sterne JA. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0). 2016. p. 52.
  61. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016 Jan;69:225–34.
  62. Kemper AR, Coeytaux R, Sanders GD, Van Mater H, Williams JW, Gray RN, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. In: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) in Children With Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
  63. Kemper AR, Van Mater HA, Coeytaux RR, Williams Jr. JW, Sanders GD. Systematic review of disease-modifying antirheumatic drugs for juvenile idiopathic arthritis. *BMC Pediatr*. 2012/03/17. 2012;12:29.
  64. Otten MH, Anink J, Spronk S, van Suijlekom-Smit LW. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Ann Rheum Dis*. 2012/11/23. 2013;72(11):1806–12.
  65. Thaler KJ, Gartlehner G, Kien C, Van Noord MG, Thakurta S, Wines RCM, et al. Drug Class Reviews. In: Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report. Portland (OR): Oregon Health & Science University Oregon Health & Science University, Portland, Oregon.; 2012.
  66. Amarilyo G, Tarp S, Foeldvari I, Cohen N, Pope TD, Woo JM, et al. Biological agents in polyarticular juvenile idiopathic arthritis: A meta-analysis of randomized withdrawal trials. *Semin Arthritis Rheum*. 2016/12/19. 2016;46(3):312–8.
  67. Davies R, Gaynor D, Hyrich KL, Pain CE. Efficacy of biologic therapy across individual juvenile idiopathic arthritis subtypes: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2016/12/05. 2017;46(5):584–93.
  68. Gartlehner G, Hansen RA, Jonas BL, Thieda P, Lohr KN. Biologics for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and critical analysis of the evidence. *Clin Rheumatol*. 2007/06/16. 2008;27(1):67–76.



69. Shepherd J, Cooper K, Harris P, Picot J, Rose M. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of abatacept, adalimumab, etanercept and tocilizumab for treating juvenile idiopathic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Heal Technol Assess*. 2016/05/03. 2016;20(34):1–222.
70. 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 randomized trials. *Rheumatol*. 2015/12/03. 2016;55(4):669–79.
71. Ungar WJ, Costa V, Burnett HF, Feldman BM, Laxer RM. The use of biologic response modifiers in polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013/01/23. 2013;42(6):597–618.
72. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis*. 2014/05/20. 2015;74(6):1110–7.
73. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group*. *N Engl J Med*. 2000/03/16. 2000;342(11):763–9.
74. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, et al. Adalimumab with or without Methotrexate in Juvenile Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2008;359(8):810–20.
75. Ramanan A V, Dick AD, Jones AP, McKay A, Williamson PR, Compeyrot-Lacassagne S, et al. Adalimumab plus Methotrexate for Uveitis in Juvenile Idiopathic Arthritis. *N Engl J Med*. 2017/04/27. 2017;376(17):1637–46.
76. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *N Engl J Med*. 2012/12/21. 2012;367(25):2385–95.
77. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet*. 2008/03/25. 2008;371(9617):998–1006.
78. Quartier P, Baptiste A, Despert V, Allain-Launay E, Koné-Paut I, Belot A, et al. ADJUVITE: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial of adalimumab in early onset, chronic, juvenile idiopathic arthritis-associated anterior uveitis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1003–11.
79. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P, Paz E, Rubio-Perez N, Silva CA, et al. Abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled withdrawal trial. *Lancet*. 2008/07/18. 2008;372(9636):383–91.
80. Smith JA, Thompson DJ, Whitcup SM, Suhler E, Clarke G, Smith S, et al. A randomized, placebo-controlled, double-masked clinical trial of etanercept for the



- treatment of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2005/02/08. 2005;53(1):18–23.
81. Hissink Muller PC, Brinkman DM, Schonenberg D, Koopman-Keemink Y, Brederije IC, Bekkering WP, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017/02/09. 2017;15(1):11.
  82. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
  83. Luca NJ, Burnett HF, Ungar WJ, Moretti ME, Beukelman T, Feldman BM, et al. Cost-Effectiveness Analysis of First-Line Treatment With Biologic Agents in Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Dec;68(12):1803–11.
  84. Hughes DA, Culeddu G, Plumpton CO, Wood E, Dick AD, Jones AP, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Adalimumab for the Treatment of Uveitis Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ophthalmology.* 2018 Oct;
  85. Shemilt I. CCEMG-EPPI-Centre cost converter; Version 1.4. The Campbell and Cochrane Economics Methods Group (CCEMG) and the Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating Centre (EPPI-Centre). 2014.
  86. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tabela CMED. 2018.
  87. Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). 2016.
  88. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM, Minchin M, et al. Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value Heal.* 2014 Jan;17(1):5–14.
  89. 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.



## Apêndices

---

### Apêndice I – Estratégias de buscas.

#### Overview

#### 1) PubMed

|     |   |
|-----|---|
| #1  | “juvenile idiopathic arthritis” [TIAB] OR Arthritis, Juvenile [MeSH]  |
| #2  | adalimumab [TIAB] OR etanercept [TIAB] OR abatacept [TIAB] OR tocilizumab [TIAB] OR adalimumab [MeSH] OR etanercept [MeSH] OR abatacept [MeSH] OR tocilizumab [Supplementary Concept]   |
| #3  | #1 AND #2   |
| #4  | (systematic review[TI] OR systematic literature review[TI] OR pooling project[TW] OR (systematic review[TIAB] AND review[PT]) OR “rapid review” OR “consensus development conference” OR “practice guideline” OR “clinical guideline”[TW] OR systematic[TW] OR systematically[TW] OR study selection[TW] OR (predetermined[TW] OR inclusion[TW] AND criteri*[TW]) OR exclusion criteri*[TW] OR “main outcome measures”[TW] OR “pooled data”[TW])  |
| #5  | (meta analysable[TIAB] OR meta analysas[TIAB] OR meta analyse[TIAB] OR meta analysed[TIAB] OR meta analysei[TIAB] OR meta analysen[TIAB] OR meta analyser[TIAB] OR meta analysers[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysescohort[TIAB] OR meta analysespublication[TIAB] OR meta analysestype[TIAB] OR meta analysi[TIAB] OR meta analysia[TIAB] OR meta analysic[TIAB] OR meta analysing[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analysis's[TIAB] OR meta analysis,[TIAB] OR meta analysis2[TIAB] OR meta analysisbone[TIAB] OR meta analysisdagger[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysisevaluating[TIAB] OR meta analysisif[TIAB] OR meta analysisindicated[TIAB] OR meta analysisintroduction[TIAB] OR meta analysisjr[TIAB] OR meta analysisimoderate[TIAB] OR meta analysisof[TIAB] OR meta analysistrade[TIAB] OR meta analysisv[TIAB] OR meta analysisxs[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyst[TIAB] OR meta analysticians[TIAB] OR meta analysts[TIAB] OR meta analysys[TIAB]) OR (meta analyzable[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyzes[TIAB] OR meta analyzing[TIAB]) OR (meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytically[TIAB] OR meta analytics[TIAB]) OR (metaanalyse[TIAB] OR metaanalysen[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalysis'[TIAB] OR metaanalysisdata[TIAB] OR metaanalyst[TIAB]) OR (metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR metaanalyzedall[TIAB] OR metaanalyzing[TIAB]) OR (metaanalytic[TIAB] OR metaanalytical[TIAB] OR metaanalytically[TIAB]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH] OR Meta-Analysis[PT]) |
| #6  | #4 OR #5  |
| #7  | #3 AND #6   |
| #8  | letter[PT] OR editorial[PT] OR historical article[PT]   |
| #9  | (animals[MH:noexp] NOT (animals[MH:noexp] AND humans[MH]))  |
| #10 | #8 OR #9  |
| #11 | <u>#7 NOT #10</u>   |

## **2) Scopus**

|           |   |
|-----------|---|
| <b>#1</b> | TITLE-ABS(("juvenile idiopathic arthritis") OR TITLE-ABS(("Arthritis" AND "Juvenile"))  |
| <b>#2</b> | TITLE-ABS("adalimumab" OR "etanercept" OR "abatacept" OR "tocilizumab")   |
| <b>#3</b> | #1 AND #2   |
| <b>#4</b> | TITLE-ABS-KEY("systematic review" OR "systematic literature review" OR "pooling project" OR "rapid review" OR "consensus development conference" OR "practice guideline" OR "clinical guideline" OR systematic OR systematically OR "study selection" OR "exclusion criteri*" OR "main outcome measures" OR "pooled data") OR TITLE-ABS-KEY(predetermined OR inclusion AND criteri*)  |
| <b>#5</b> | TITLE-ABS-KEY("meta analyzable" OR "meta analysas" OR "meta analyse" OR "meta analysed" OR "meta analysei" OR "meta analysen" OR "meta analyser" OR "meta analysers" OR "meta analyses" OR "meta analysescohort" OR "meta analysespublication" OR "meta analysestype" OR "meta analysi" OR "meta analysia" OR "meta analysic" OR "meta analyzing" OR "meta analysis" OR "meta analysis's" OR "meta analysis" OR "meta analysis2" OR "meta analysisbone" OR "meta analysisdagger" OR "meta analyseses" OR "meta analysisevaluating" OR "meta analysisisif" OR "meta analysisisindicated" OR "meta analysisintroduction" OR "meta analysisisjr" OR "meta analysisismoderate" OR "meta analysisisof" OR "meta analysisistrade" OR "meta analysis" OR "meta analysisxs" OR "meta analyzed" OR "meta analyst" OR "meta analysticians" OR "meta analysts" OR "meta analysys") OR ("meta analyzable" OR "meta analyze" OR "meta analyzed" OR "meta analyzes" OR "meta analyzing") OR ("meta analytic" OR "meta analytical" OR "meta analytically" OR "meta analytics") OR (metaanalyse OR metaanalysen OR metaanalyses OR metaanalysis OR metaanalysis' OR metaanalysisdata OR metaanalyst) OR (metaanalyze OR metaanalyzed OR metaanalyzedall OR metaanalyzing) OR (metaanalytic OR metaanalytical OR metaanalytically) |
| <b>#6</b> | #4 OR #5  |
| <b>#7</b> | #3 AND #6   |
| <b>#8</b> | DOCTYPE ( le ) OR DOCTYPE ( ed )  |
| <b>#9</b> | <b>#7 AND NOT #8</b>  |

## Atualização

### 1) PubMed

- #1 “juvenile idiopathic arthritis” [TIAB] OR Arthritis, Juvenile [MeSH]
- #2 adalimumab [TIAB] OR etanercept [TIAB] OR abatacept [TIAB] OR tocilizumab [TIAB] OR adalimumab [MeSH] OR etanercept [MeSH] OR abatacept [MeSH] OR tocilizumab [Supplementary Concept]
- #3 clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract] OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type]
- #4 #1 AND #2 AND #3

### 2) Scopus

- #1 TITLE-ABS(“juvenile idiopathic arthritis”) OR TITLE-ABS(“Arthritis” AND “Juvenile”)
- #2 TITLE-ABS(“adalimumab” OR “etanercept” OR “abatacept” OR “tocilizumab”)
- #3 TITLE-ABS-KEY ((clinical) AND (trial)) OR TITLE-ABS-KEY (“clinical trial\*”) OR TITLE-ABS-KEY ( "Randomized Controlled Trial" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "Random Allocation" ) OR TITLE-ABS-KEY ( "therapeutic use" )
- #4 #1 AND #2 AND #3

## Apêndice II – Estudos excluídos na fase de leitura na íntegra

| Identificação  |      |  | Motivos de exclusão        |      |     |                |      |                        |                     |
|--|------|--|----------------------------|------|-----|----------------|------|------------------------|---------------------|
| Autores  | Ano  | Título   | Revista                    | Vol. | Ed. | Tipo de estudo | Tema | Medicamentos avaliados | Desfechos avaliados |
| Atualização  |      |  |                            |      |     |                |      |                        |                     |
| Bharucha, K. N., Brunner, H. I., Calvo et al.                      | 2018 | Growth During Tocilizumab Therapy for Polyarticular-course Juvenile Idiopathic Arthritis: 2-year Data from a Phase III Clinical Trial  | J Rheumatol                | 45   | 8   |                |      |                        | X                   |
| Burmester, G. R., Panaccione, R., Gordon, et al.                   | 2013 | Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease | Ann Rheum Dis              | 72   | 4   | X              |      |                        |                     |
| Calvo-Río, V., Santos-Gómez, M., Calvo, I., et al.                 | 2017 | Anti-Interleukin-6 Receptor Tocilizumab for Severe Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: A Multicenter Study of Twenty-Five Patients              | Arthritis and Rheumatology | 69   | 3   | X              |      |                        |                     |
| De Benedetti, F., Brunner, H., Ruperto, N., et al.                 | 2015 | Catch-up growth during tocilizumab therapy for systemic juvenile idiopathic arthritis: results from a phase III trial  | Arthritis Rheumatol        | 67   | 3   |                |      |                        | X                   |
| Hissink Muller, P., Brinkman, D. M. C., Schonenberg-Meinema, etal. | 2019 | Treat to target (drug-free) inactive disease in DMARD-naïve juvenile idiopathic arthritis: 24-month clinical outcomes of a three-armed randomised trial  | Ann Rheum Dis              | 78   | 1   | X              |      |                        |                     |
| Horneff, G., Seyger, M. M. B., Arikan, D., et al.                  | 2018 | Safety of Adalimumab in Pediatric Patients with Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis, Enthesitis-Related Arthritis, Psoriasis, and Crohn's Disease  | J Pediatr                  | 201  |     | X              |      |                        |                     |
| Kimura, Y., Grevich, S., Beukelman, T., Morgan, E., et al,         | 2017 | Pilot study comparing the Childhood Arthritis & Rheumatology Research Alliance (CARRA) systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Consensus Treatment Plans  | Pediatr Rheumatol Online J | 15   | 1   | X              |      |                        |                     |
| Kingsbury, D. J., Bader-Meunier, B., et al.                        | 2014 | Safety, effectiveness, and pharmacokinetics of adalimumab in children with polyarticular juvenile idiopathic arthritis aged 2 to 4 years   | Clin Rheumatol             | 33   | 10  | X              |      |                        |                     |
| Lovell, D. J., Ruperto, N., Mouy, R., et al.                       | 2015 | Long-term safety, efficacy, and quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis treated with intravenous abatacept for up to  | Arthritis Rheumatol        | 67   | 10  | X              |      |                        |                     |

|   |      |  |                                |     |    |   |  |  |   |
|---|------|--|--------------------------------|-----|----|---|--|--|---|
| seven years   |      |  |                                |     |    |   |  |  |   |
| <b>Ramanan, A. V., Dick, A. D., Benton, D., et al.</b>    | 2014 | A randomised controlled trial of the clinical effectiveness, safety and cost-effectiveness of adalimumab in combination with methotrexate for the treatment of juvenile idiopathic arthritis associated uveitis (SYCAMORE Trial) | Trials                         | 15  |    | X |  |  |   |
| <b>Wallace, C. A., Ringold, S., Bohnsack, J., et al.</b>  | 2014 | Extension study of participants from the trial of early aggressive therapy in juvenile idiopathic arthritis  | J Rheumatol                    | 41  | 12 | X |  |  | X |
| <b>Overview</b>   |      |  |                                |     |    |   |  |  |   |
| <b>Arentz-Hansen, H., Palm, O., Natvig N et al.</b>       | 2007 | NIPH Systematic Reviews: Executive Summaries   | Oslo, Norway                   |     |    |   |  |  | X |
| <b>Cummins, C., Connock, M., et al.</b>                   | 2002 | A systematic review of effectiveness and economic evaluation of new drug treatments for juvenile idiopathic arthritis: etanercept  | Health Technol Assess          | 6   | 17 | X |  |  |   |
| <b>Maneiro, J. R., Salgado, E. and Gomez-Reino, J. J.</b> | 2013 | Immunogenicity of monoclonal antibodies against tumor necrosis factor used in chronic immune-mediated Inflammatory conditions: systematic review and meta-analysis   | JAMA Intern Med                | 173 | 15 |   |  |  | X |
| <b>Stoll, M. L. and Gotte, A. C.</b>                      | 2008 | Biological therapies for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Lessons from the adult and pediatric experiences  | Biologics: Targets and Therapy | 2   | 2  | X |  |  |   |
| <b>Strand, V., Balsa, A., Al-Saleh, et al.</b>            | 2017 | Immunogenicity of Biologics in Chronic Inflammatory Diseases: A Systematic Review  | BioDrugs                       | 31  | 4  |   |  |  | X |

### Apêndice III – Principais desfechos clínicos extraídos na revisão sistemática.

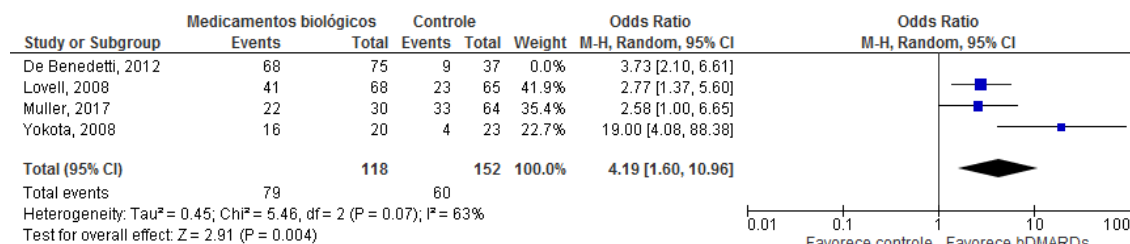
| Estudo                           | Alternativas                          | Tempo de tratamento | JIA FLARE<br>n/N | ACR30<br>n/N            | ACR50<br>n/N            | ACR70<br>n/N          | ACR90<br>n/N   | Nº de<br>pacientes<br>com<br>EA<br>n/N | Nº de<br>pacientes<br>com<br>EAG<br>n/N | Descontinuação<br>por EA<br>n/N |
|----------------------------------|---------------------------------------|---------------------|------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|----------------|--|---|---------------------------------|
| <b>Brunner, 2015<br/>CHERISH</b> | TOC<br>PLA                            | 24 semanas          | 21/82<br>39/81   | NR                      | NR                      | 53/82<br>34/81        | 37/82<br>19/81 | 58/82<br>60/81                         | 3/82<br>3/81                            | 1/82<br>2/81                    |
| <b>Lovell, 2000</b>              | ETA<br>PLA                            | 12 semanas          | 7/25<br>21/26    | NR                      | NR                      | NR                    | NR             | NR                                     | 2/25<br>0/26                            | 1/25<br>0/26                    |
| <b>Lovell, 2008</b>              | ADA<br>PLA                            | 32 semanas          | 27/69<br>44/65   | 41/68<br>23/65          | 40/68<br>23/65          | 38/68<br>18/65        | 25/68<br>15/65 | NR                                     | 1/69<br>0/65                            | 0/68<br>0/65                    |
| <b>Ramanan, 2017</b>             | ADA<br>PLA                            | 72 semanas          | 0/60<br>3/30     | NR                      | NR                      | NR                    | NR             | NR                                     | 13/60<br>3/30                           | 1/60<br>1/30                    |
| <b>De Benedetti, 2012</b>        | TOC<br>PLA                            | 12 semanas          | NR               | 68/75<br>9/37           | 64/75<br>4/37           | 53/75<br>3/37         | 28/75<br>2/37  | 66/75<br>18/37                         | 3/75<br>0/37                            | 1/75<br>0/37                    |
| <b>Yokota, 2008</b>              | TOC<br>PLA                            | 12 semanas          | NR               | 16/20<br>4/23           | 16/20<br>4/23           | 15/20<br>3/23         | NR             | NR                                     | NR                                      | 1/20<br>1/23                    |
| <b>Quartier, 2017</b>            | ADA<br>PLA                            | 8 semanas           | 0/16<br>1/15     | NR                      | NR                      | 0/16<br>1/15          | NR             | NR                                     | 0/16<br>1/15                            | NR                              |
| <b>Ruperto, 2008</b>             | ABA<br>PLA                            | 24 semanas          | 12/60<br>33/62   | NR                      | NR                      | NR                    | NR             | 37/60<br>34/62                         | 0/60<br>2/62                            | NR                              |
| <b>Smith, 2005</b>               | ETA<br>PLA                            | 72 semanas          | NR               | NR                      | NR                      | NR                    | NR             | 5/7<br>3/7                             | NR                                      | NR                              |
| <b>Muller, 2017</b>              | MTX ou SSZ<br>MTX + PRED<br>MTX + ETA | 12 semanas          | NR               | 16/32<br>17/32<br>22/30 | 10/32<br>12/32<br>16/30 | 8/32<br>6/32<br>14/30 | NR             | 7/32<br>14/32<br>9/30                  | NR                                      | NR                              |

ADA, adalimumabe; CORT, corticoides; EA, evento adverso; EAG, evento adverso grave; ETA, etanercepte; HCQ, hydroxychloroquine; MTX, metotrexato; NR, não reportado; PLA, placebo; PRED, prednisolona; RCT, randomized controlled trial; SSZ, sulphasalazine; TOC, tocilizumabe.

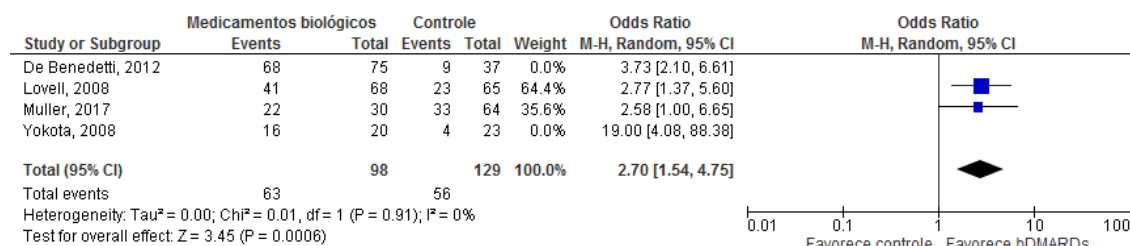


## Apêndice IV – Forest plot das subanálises realizadas para as metanálises de alta heterogeneidade.

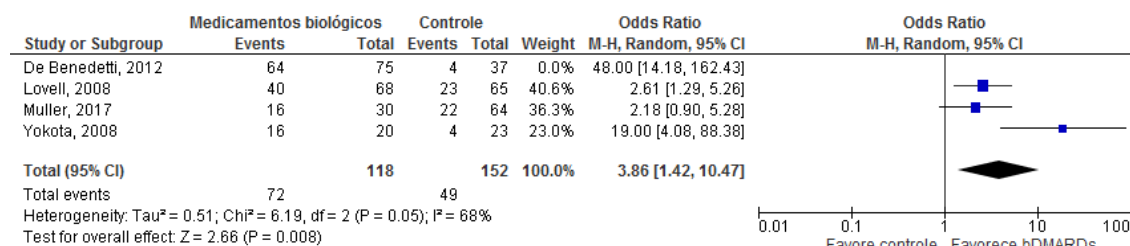
### 1) Forest plot da comparação de medicamentos biológicos versus controle para o desfecho ACR30, subanálise 1.



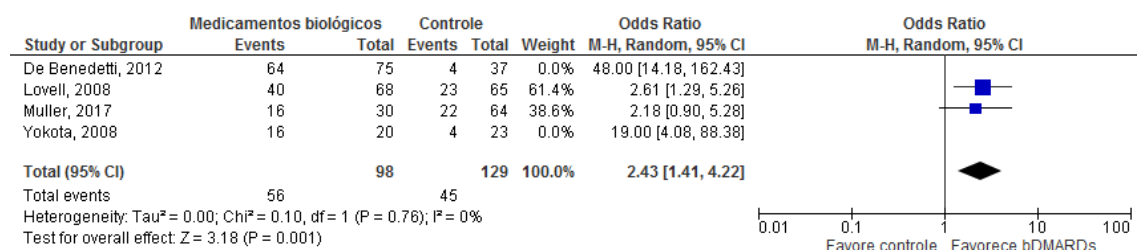
### 2) Forest plot da comparação de medicamentos biológicos versus controle para o desfecho ACR30, subanálise 2.



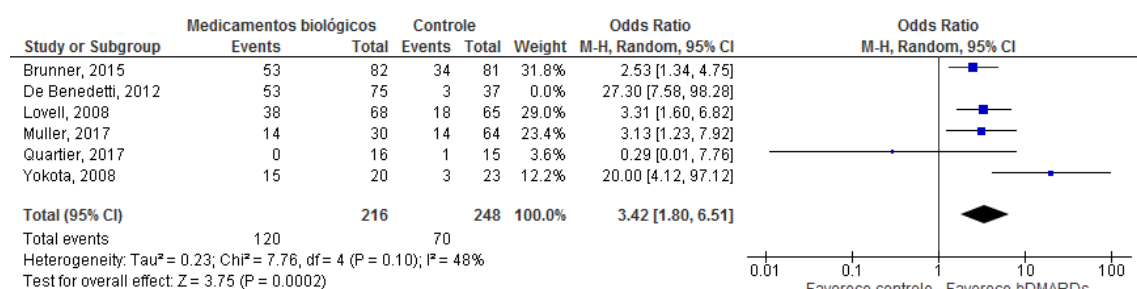
### 3) Forest plot da comparação de medicamentos biológicos versus controle para o desfecho ACR50, subanálise 1.



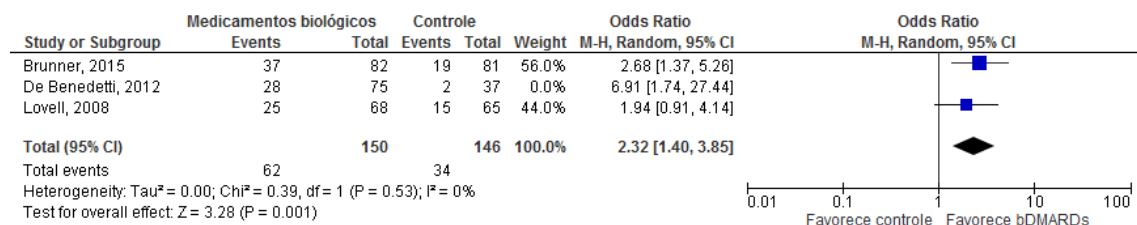
### 4) Forest plot da comparação de medicamentos biológicos versus controle para o desfecho ACR50, subanálise 2.



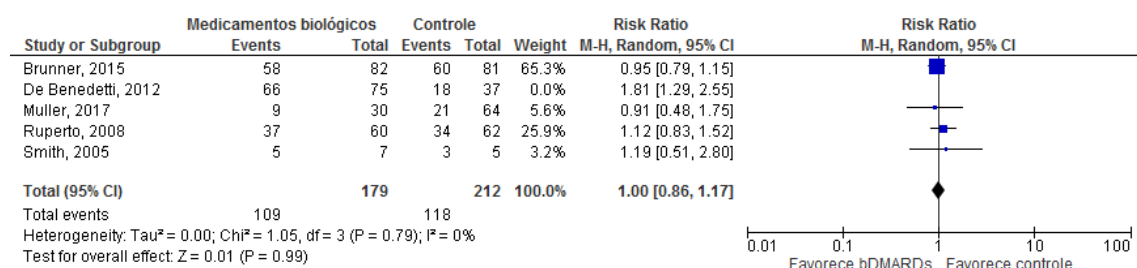
## 5) Forest plot da comparação de medicamentos biológicos versus controle para o desfecho ACR70, subanálise 1



## 6) Forest plot da comparação de medicamentos biológicos versus controle para o desfecho ACR90, subanálise 1



## 7) Forest plot da comparação de medicamentos biológicos versus controle para o desfecho n° de pacientes que tiveram evento adverso, subanálise 1



### Apêndice V – Racional dos custos dos medicamentos.

| Medicamento         | Descrição CATMAT  | Prescrição  | Preço médio frasco | Custo mês | Referência dosagem       | Referência custo         |
|---------------------|---|---|--------------------|-----------|--------------------------|--------------------------|
| <b>Metotrexato</b>  | 25 mg/ml sol inj ct fa plas trans x 2 ml                      | 5 mg/m <sup>2</sup> /semana, podendo chegar a 15 mg/m <sup>2</sup> /semana <sup>1</sup>               | 255,66             | 511,32    | Brasil 2017 <sup>3</sup> | Brasil 2019 <sup>4</sup> |
| <b>Adalimumabe</b>  | 20 mg sol inj ct 2 bl x ser preench x 0,2 ml + env len álcool | 40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês.  | 3.841,94           | 7.683,88  | Brasil 2017 <sup>3</sup> | Brasil 2019 <sup>4</sup> |
| <b>Etanercepte</b>  | 25 mg sol inj ct 2 ser preench c/ agu x 0,5 ml + 2 lenços     | 50 mg, por via subcutânea, a cada semana  | 1.766,92           | 14.135,36 | Brasil 2017 <sup>3</sup> | Brasil 2019 <sup>4</sup> |
| <b>Tocilizumabe</b> | 20 mg/ml, forma farmacêutica: solução injetável (4 ml)        | 8 mg / kg a cada 4 semanas <sup>2</sup>   | 629,67             | 2.518,68  | Brasil 2017 <sup>3</sup> | Brasil 2019 <sup>4</sup> |
| <b>Abatacepte</b>   | 250 mg po liof inj ct fa + ser desc                           | 10 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 4 e após manter a mesma dose a cada mês <sup>2</sup> | 1.752,23           | 3.504,46  | Brasil 2017              | Brasil 2019 <sup>4</sup> |

1 – Assumida média de superfície corporal de 1,27 m<sup>2</sup> para crianças e adolescentes a uma dose de 10 mg/ m<sup>2</sup>/ semana;

2 – Assumido 50 kg como peso médio;

3 – Brasil. Portaria conjunta nº 15, de 11 de dezembro de 2017 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Brasília, 2017.

4 – Brasil. Tabela CMED – Mês Referência Janeiro de 2019 (Preço de Fábrica - ICMS 18%). 2019.