

CANAQUINUMABE PARA O
TRATAMENTO DA ARTRITE
IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÊMICA

Agosto/2019



medicamento

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**



MINISTÉRIO DA SAÚDE

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

**CANAQUIINUMABE PARA O
TRATAMENTO DA ARTRITE
IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÊMICA**

Nº xxx
Agosto/2019



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2848

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br



LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos.....	21
Figura 2: Meta-análise indireta do ACR30.....	23
Figura 3: Meta-análise direta dos eventos adversos graves.	25
Figura 4: Meta-análise indireta dos eventos adversos graves.	25
Figura 5: Avaliação da qualidade metodológica do ECR.	34

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Subtipos de artrite idiopática juvenil.....	12
Quadro 2: Medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento.....	14
Quadro 3: Valor unitário do canaquinumabe 150 mg pó injetável de acordo com as fontes painel de preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).	18
Quadro 4: Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo pico.	19
Quadro 5: Estratégias de busca de evidências em base de dados.....	20
Quadro 6: Características dos estudos incluídos para avaliar a eficácia e segurança do canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica.	28
Quadro 7: Características basais para os estudos que avaliaram a segurança e eficácia do canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica.	29
Quadro 8: Desfechos de eficácia de estudos de canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica.	30
Quadro 9: Desfechos de eficácia de estudos de canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica.	31
Quadro 10: Desfechos de segurança de estudos do canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica.	32
Quadro 11: Comparação dos preços dos tratamentos.	40
Quadro 12: Custo do tratamento com canaquinumabe para o tratamento de pacientes com AIJ.	41
Quadro 13: Cálculo do número de pacientes com AIJ sistêmica.	42
Quadro 14: Análise do impacto orçamentário da incorporação do canaquinumabe para AIJ sistêmica. .	42
Quadro 15: Análise do impacto orçamentário da incorporação do canaquinumabe para AIJ sistêmica. .	44
Quadro 16: Medicamentos potenciais para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Avaliação da Qualidade da evidência pela metodologia GRADE.....	35
Tabela 2: Resumo dos principais domínios avaliados no GRADE.....	43



SUMÁRIO

1. CONTEXTO	6
2. APRESENTAÇÃO	8
3. RESUMO EXECUTIVO	9
4. CONDIÇÃO CLÍNICA	12
4.1. Artrite Idiopática Juvenil.....	12
4.1.1. Artrite idiopática juvenil sistêmica	13
4.2. Tratamento recomendado.....	14
4.2.1. Tratamento da AIJ Sistêmica	14
5. A TECNOLOGIA	16
5.1. Ficha técnica	16
5.2. Preço proposto para incorporação	18
6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	19
6.1 Busca por evidências clínicas.....	19
6.2 Evidência clínica.....	20
6.2.1 Caracterização dos estudos	21
6.2.2 Resultados de eficácia e segurança	23
6.3 Avaliação da qualidade metodológica.....	33
6.4 Avaliação da qualidade da evidência.....	34
6.5 Avaliação econômica	40
6.6 Análise de impacto orçamentário	40
6.7 Avaliação geral (grade)	42
6.8 Avaliação por outras agências de ats	45
6.9 Monitoramento do horizonte tecnológico	46
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	50
REFERÊNCIAS	51



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório foi elaborado como parte da condução de elaboração do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Artrite Idiopática Juvenil (AIJ) e tem por objetivo avaliar a eficácia, segurança e impacto orçamentário do canakinumabe para tratamento da AIJ sistêmica, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Canaquinumabe (Ilaris®)

Indicação: Tratamento da Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica.

Demandante: Grupo elaborador do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de artrite idiopática juvenil (AIJ)

Contexto: O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas sobre a eficácia e segurança do canaquinumabe para o tratamento de pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica.

Pergunta: Qual a eficácia e a segurança do canaquinumabe no tratamento de pacientes com Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica com e sem síndrome de ativação macrofágica?

Evidências científicas: Foram realizadas buscas nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Embase. A busca das evidências resultou em 612 referências (533 no MEDLINE e 79 no EMBASE). Destas, 77 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 535 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 60 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade, sendo que seis estudos (sete relatos) atenderam aos critérios de inclusão. Dos estudos incluídos, três são revisões sistemáticas com meta-análise (sendo duas delas indiretas), um ensaio clínico e a sua extensão (descritos em dois artigos) e duas coortes retrospectivas. As duas revisões sistemáticas apresentaram qualidade metodológica criticamente baixa. O ensaio clínico apresentou baixo risco de viés e, conseqüentemente, alta qualidade metodológica, contudo, ressalta-se que a avaliação da qualidade metodológica se deu considerando as partes controladas e randomizadas deste estudo. Os estudos de coorte tiveram baixo risco de viés e qualidade metodológica alta.

Análise de Custo-Minimização (ACM): A avaliação de custo-minimização foi conduzida, uma vez que as revisões sistemáticas com meta-análise em rede incluídas demonstraram que o canaquinumabe têm eficácia semelhante ao tocilizumabe (RR=0,41, IC 95% [0,14-1,23] p=0,11) no desfecho de ACR 30. Os custos considerados na análise do uso do canaquinumabe para o tratamento de pacientes com AIJ foram restritos ao custo de aquisição dos medicamentos. Assim, observou-se um custo incremental de R\$ 421.574,52 por paciente/ ano com a utilização de canaquinumabe.



Avaliação de Impacto Orçamentário (AIO): Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento. Devido a variabilidade dos dados de prevalência foram considerados quatro cenários para o cálculo do número de pacientes com AIJS. A análise foi realizada para um horizonte temporal de 5 anos, assumindo-se um *market share* inicial de 30% para o canaquinumabe, com incrementos anuais no mesmo valor, chegando a 50% no quinto ano (1). Com isso, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação do canaquinumabe estaria entre R\$ 159.746.049,62 milhões a R\$ 16.815.373.644,40 bilhões no primeiro ano de incorporação. Após cinco anos de incorporação esses valores poderiam variar de R\$ 1.082.017.978,21 a R\$ 113.896.629.285,13 bilhões de reais.

Experiência Internacional: O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) e o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) não recomendam o uso do canaquinumabe, devido à ausência de submissão da solicitação de avaliação da incorporação deste produto para AIJ pelo fabricante. O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) e *Canadian Agency For Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendaram o uso, porém com restrições e condições de uso, além de negociação de preço para que os custos do canaquinumabe não ultrapassem os do tocilizumabe, uma vez que o modelo econômico utilizado para avaliação da incorporação foi a custo-minimização.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram identificadas duas tecnologias para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica, anakinra e tofacitinibe. No entanto, nenhuma delas possui registro na ANVISA até o momento.

Considerações finais: Nas duas meta-análises indiretas, o canaquinumabe e o tocilizumabe não apresentaram diferenças quanto à resposta ACR 30. Comparado ao placebo, o canaquinumabe foi superior quanto à resposta ACR 30/50/70 e apresentou menor incidência de períodos de exacerbação da doença em ECR de fase III. Em estudo de extensão, observou-se manutenção de resposta ACR 30/50/70 aproximadamente 50% dos pacientes após três anos de tratamento com canaquinumabe. Em coorte retrospectiva, observou-se remissão da doença em cerca de 52% dos pacientes, sendo que 10 receberam canaquinumabe como primeira opção de tratamento com biológicos ou em opções subsequentes. Quanto à segurança, observou-se que a ocorrência de infecções foi bastante frequente entre pacientes tratados com canaquinumabe. A meta-análise indireta que avaliou segurança evidenciou que canaquinumabe e tocilizumabe tiveram risco aumentado para eventos adversos graves e que o último teve maior risco para eventos adversos do que o canaquinumabe.



Recomendação preliminar: Pelo exposto, a Conitec, em sua 80ª reunião ordinária, no dia 07 de agosto de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do canaquinumabe para o tratamento da Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica. Além da ausência de superioridade do canaquinumabe, comparado com o Tocilizumabe, medicamento já disponível no SUS para esta condição clínica, o custo mensal do tratamento por paciente é muito superior (22 vezes maior), sem contrapartida de eficácia. A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1. ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL

Artrite idiopática juvenil é o termo utilizado para se referir a um grupo de artrites de etiologia desconhecida e que apresentam sinais e sintomas persistentes (por mais 6 semanas) e iniciados em pacientes com menos de 16 anos de idade. A etiologia dessa condição clínica ainda não está bem elucidada, mas os fatores genéticos e ambientais parecem desempenhar papéis importantes (2).

A artrite idiopática juvenil é subdividida em sete categorias (artrite sistêmica, oligoartrite, poliartrite com fator reumatoide negativo, e positivo, artrite psoriásica, artrite relacionada à entesite e artrite indiferenciada), distinguidas principalmente pelo número de articulações acometidas, presença de manifestações extra articulares e positividade do fator reumatoide (3) (Quadro 1).

Quadro 1: Subtipos de artrite idiopática juvenil.

Subtipo	Características	% do total
Artrite idiopática juvenil sistêmica	Artrite e febre diária ≥ 3 dias, acompanhada por pelo menos um dos seguintes sintomas: erupção cutânea eritematosa evanescente (não-fixa), aumento generalizado dos linfonodos, hepatomegalia ou esplenomegalia (ou ambas), serosite.	4-17%
Oligoartrite	Artrite afetando de 1 a 4 articulações durante os primeiros 6 meses da doença.	27-60%
Poliartrite com fator reumatoide positivo	Artrite afetando ≥ 5 articulações durante os primeiros 6 meses da doença. Com dois ou mais testes positivos para fator reumatoide, com pelo menos 3 meses de intervalo entre eles.	2-7%
Poliartrite com fator reumatoide positivo	Artrite afetando ≥ 5 articulações durante os primeiros 6 meses da doença. Com testes negativos para fator reumatoide.	11-30%
Artrite psoriásica	Artrite e psoríase, ou artrite e pelo menos 2 dos seguintes: dactilite, onicólise, psoríase em parentesco de primeiro grau.	2-11%
Artrite associada à entesite	Artrite e entesite ou artrite ou entesite com pelo menos dois dos seguintes sintomas: sensibilidade articular sacroilíaca ou dor lombossacra inflamatória (ou ambas), antígeno HLA-B27 positivo, início em menino acima de 6 anos, uveíte anterior aguda, doença associada ao HLA-B27 em parente de primeiro grau.	1-11%
Artrite indiferenciada	Artrite que preenche critérios em nenhuma categoria específica ou atende a critérios para mais de uma categoria.	11-21%

Fonte: ACR, 2013 (4).



A artrite idiopática juvenil é a doença reumática mais frequente em crianças (5, 6). Uma revisão sistemática encontrou taxas de incidências variando de 1,6 a 23 a cada 100.000 habitantes e prevalências de 3,8 a 400 a cada 100.000, sendo mais frequente no sexo feminino. Segundo essa revisão, o subtipo mais comum é a oligoartrite (7).

4.1.1. ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL SISTÊMICA

Acredita-se que em média 15% dos casos das artrites idiopáticas juvenis seja classificada como sistêmica (Quadro 1). O sintoma clínico típico dessa condição clínica é febre diária de etiologia desconhecida, com frequentes picos de temperatura superiores a 40°C, hepatoesplenomegalia, *rash* e serosite, sendo muito semelhante a artrite reumatoide. Acredita-se que as interleucinas 1 e 6 estão fortemente associadas à patologia dessa condição clínica. Por isso, medicamentos que apresentam como mecanismo de ação a inibição destas interleucinas têm sido utilizados (2).

O diagnóstico da AIJ é diferenciado do de artrite reumatoide, uma vez que os sintomas da última não são necessariamente verificados na AIJ. Dessa forma, o diagnóstico diferencial de AIJ sistêmica é muitas vezes difícil, especialmente no início do curso da doença, quando a criança pode apresentar febre alta, porém sem artrite ou outros sinais específicos que permitam fechar o diagnóstico. Ademais, os testes laboratoriais nesta fase podem ter pouco valor no diagnóstico de AIJ sistêmica, uma vez que não existe um teste conclusivo para esse fim. Contudo, os testes laboratoriais mais utilizados no diagnóstico são: hemograma completo, marcadores inflamatórios (taxa de hemossedimentação, proteína C reativa) e marcadores autoimunes (fator reumatoide, HLA B27 e anticorpos antinucleares), enquanto os exames de imagem mais comuns são a radiografia e a ressonância magnética (8).

1.1.1.1 SÍNDROME DE ATIVAÇÃO MACROFÁGICA

A síndrome da ativação macrofágica (do inglês - *Macrophage activation syndrome* - MAS) é uma complicação grave e potencialmente fatal das doenças reumáticas, sendo frequente nas artrites idiopáticas juvenis. O desencadeamento da MAS pode se dar apenas como uma complicação da doença ativa, ou pode também ter sua etiologia em uma infecção, mudança na terapia medicamentosa ou efeito tóxico de um medicamento, incluindo medicamentos biológicos (9). Os sinais e sintomas da MAS incluem febre alta, pancitopenia, hepatoesplenomegalia, disfunção hepática, encefalopatia, anormalidades da coagulação e



níveis acentuadamente aumentados de ferritina. A MAS pode ser diagnosticada pela pelo exame da medula óssea, que revela numerosos macrófagos morfológicamente benignos exibindo atividade hemofagocítica (10).

4.2. TRATAMENTO RECOMENDADO

Até o presente momento, os pacientes com AIJ eram atendidos de acordo com o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) da Artrite Reumatoide. O tratamento da AIJ é baseado na combinação de intervenções medicamentosas, físicas e psicológicas. O tratamento não medicamentoso inclui educação do paciente e de sua família, terapia ocupacional, exercícios físicos, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia. Enquanto o tratamento medicamentoso inclui o uso de Anti-Inflamatórios Não Esteroidais (AINE), glicocorticoides, Medicamentos Modificadores do Curso da Doença (MMCD) - sintéticos e biológicos - e imunossupressores (6) (Quadro 2).

Quadro 2: Medicamentos disponíveis no SUS para o tratamento.

Antiinflamatórios não esteroidais	
Ibuprofeno	Comprimidos de 200 mg, 300 mg e 600 mg Solução oral com 30 mg/ml, 50 mg/ml e 100 mg/ml
Naproxeno	Comprimidos de 250 mg e 500 mg
Glicocorticoide por via sistêmica	
Metilprednisolona EV (sucinato)	500 mg pó para solução injetável
Prednisona oral (acetato)	Comprimidos de 5 mg e 20 mg
Prednisolona oral	Solução oral com 1 e 3 mg/ml
Glicocorticoide por via intra-articular	
Metilprednisolona	500 mg pó para solução injetável
Medicamentos modificadores do curso de doença (sintéticos)	
Metotrexato	Comprimidos de 2,5 mg Frascos de 50 mg/2ml
Sulfasalazina	Comprimidos de 500 mg
Leflunomida	Comprimidos de 20 mg
Ciclosporina	Cápsulas de 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg Solução oral com 100 mg/ml Ampolas de 50 mg/ml solução injetável
Medicamentos modificadores do curso de doença (biológicos)	
Etanercepte	Solução injetável de 25 mg e 50 mg
Adalimumabe	Solução injetável de 40 mg
Infliximabe	Pó para solução injetável de 100mg (frasco com 10 mL)
Abatacepte	Pó para solução injetável de 250 mg Solução injetável de 125 mg/ml
Tocilizumabe	Solução injetável de 20 mg/ml (frasco com 4 ml)

4.2.1. TRATAMENTO DA AIJ SISTÊMICA



De acordo com o atual protocolo de Artrite Reumatóide, o tratamento da AIJ sistêmica tem início com o uso de AINE. Na ausência de controle da doença, pode ser associado a MMCD sintético, sendo o metotrexato o medicamento de primeira escolha. Podem ser indicados glicocorticoides sistêmicos ou intra-articulares, leflunomida, azatioprina, ciclosporina, cloroquina, hidroxicloroquina, a depender da avaliação clínica. Na AIJ sistêmica, o uso de sulfassalazina está contraindicado. Em caso de presença de artrite após 3 a 6 meses de tratamento, recomenda-se o início de um MMCD biológico anti-TNF (tocilizumabe) (PCDT AR).



5. A TECNOLOGIA

5.1. FICHA TÉCNICA

Canaquinumabe é um anticorpo monoclonal humano que se liga com alta afinidade a anti-interleucina-1 beta (IL-1) humana, bloqueando a sua interação com o seu respectivo receptor. Assim, o canaquinumabe impede a ativação genética induzida pela IL-1 e sua consequente produção de mediadores inflamatórios, como a interleucina-6 ou a ciclo-oxigenase-2 (11).

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: canaquinumabe

Nome comercial: Ilaris®

Fabricante: Novartis Biociências SA

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento de síndromes febris periódicas autoinflamatórias: Síndrome Periódicas Associada à Criopirina (do inglês - *Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome* - CAPS); Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral (do inglês - *Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome* - TRAPS); Síndrome da Hiperimmunoglobulina D (do inglês - *Hyperimmunoglobulin D Syndrome* - HIDS)/Deficiência da Mevalonato Quinase (do inglês - *Mevalonate Kinase Deficiency* - MKD); Febre Familiar do Mediterrâneo (do inglês - *Familial Mediterranean Fever* - FMF), Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (do inglês - *Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis* - AIJS) (11).

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada para pacientes com artrite idiopática juvenil é calculada de acordo com o peso corpóreo, sendo de 4 mg/Kg com dose máxima de 300 mg, administrado por via subcutânea a cada quatro semanas (11).

Patente: Está sob patente (registro no governo do Canadá nº 195677) da Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., com data de expiração em 20/08/2021.

Contraindicações: Contraindicações extraídas da bula: Hipersensibilidade confirmada à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes (11).

Precauções e advertências: Informações retiradas da bula:



- 1) Infecções: O tratamento com Ilaris® está associado ao aumento de infecções graves. O uso concomitante do medicamento com inibidores de fator de necrose tumoral não é recomendado, pois aumenta o risco para desenvolvimento de infecções. Desconhece-se se Ilaris® pode resultar em risco aumentado para desenvolvimento de tuberculose. Deste modo, avaliação da ocorrência de doença latente ou ativa antes do início do tratamento é necessária;
- 2) Neoplasias malignas: Neoplasias foram relatadas em indivíduos em tratamento com Ilaris®. Entretanto, o risco de se desenvolver doença neoplásica é desconhecido;
- 3) Vacinas: Vacinas vivas não devem ser utilizadas concomitantemente com Ilaris®;
- 4) Neutropenia e Leucopenia: Neutropenia e leucopenia foram observadas com Ilaris®. Deste modo, o tratamento não deve ser iniciado em pacientes com neutropenia ou leucopenia. A avaliação da contagem de leucócitos (WBC), deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento e, novamente, após 1 a 2 meses;
- 5) Função hepática: Elevações transitórias e assintomáticas das transaminases séricas ou bilirrubina foram relatadas;
- 6) Síndrome de Ativação Macrofágica: Ilaris® não parece aumentar a incidência de MAS, embora os dados disponíveis não sejam conclusivos;
- 7) Pacientes pediátricos: Ilaris® não está indicado para pacientes com idade inferior a 2 anos com CAPS, FMF, TRAPS, AIJS, HIDS/MKD devido à falta de dados clínicos;
- 8) Pacientes geriátricos: não é necessário ajuste de dose para pacientes com idade >65 anos;
- 9) Pacientes com insuficiência hepática e renal: O ajuste de dose em pacientes com função renal alterada não é necessário. Entretanto, não foram realizados estudos com Ilaris® em pacientes com AIJS e comprometimento renal grave. O canaquinumabe não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática, embora se acredite que esta alteração não impacte em sua farmacocinética, já que é uma imunoglobulina humana;
- 10) Gravidez: Dados sobre o uso do canaquinumabe durante a gravidez ou em período fértil são limitados, e o risco materno e fetal, desconhecido. A administração do canaquinumabe durante a gravidez deve ser feita apenas se claramente necessário;
- 11) Lactantes: Não se sabe se Ilaris® é excretado no leite humano. A amamentação não é recomendada durante o tratamento com o canaquinumabe;
- 12) Mulheres e homens com potencial reprodutivo: Os efeitos do Ilaris® sobre a fertilidade humana não foram conduzidos. Não foi observado qualquer efeito indesejável do



canaquinumabe sobre a capacidade reprodutiva em estudos animais, tanto de machos quanto de fêmeas; e

13) Diabéticos: Ilaris® contém açúcar (11).

Eventos Adversos: As reações adversas mais frequentemente observadas foram infecções, na maior parte das vezes leves a moderadas, embora infecções graves tenham sido relatadas. Dor abdominal, reações leves no local da injeção artralgia foram muito comuns. Dentre as alterações laboratoriais mais comuns estão a diminuição do *clearance* de creatinina, proteinúria, leucopenia e neutropenia (Acessar a bula para maior detalhamento) (11).

5.2. PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO

Quadro 3: Valor unitário do canaquinumabe 150 mg pó injetável de acordo com as fontes painel de preços do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

APRESENTAÇÃO	Preço na base SIASG (compras públicas), R\$*	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), R\$ **
Frasco ampola 150 mg	R\$ 37.392,93	R\$ 37.118,79

*Média ponderada obtida na Base SIASG, para compras públicas administrativas, no período entre 27/03/2018 a 27/03/2019. ** PMVG = Preço Fábrica (PF) aprovado pela CMED (ICMS 18%), na tabela atualizada em 11/07/2018. Não há Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) para tal tecnologia.



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

6.1 BUSCA POR EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desse PTC é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e segurança do canaquinumabe para o tratamento da artrite idiopática juvenil (sistêmica com ou sem síndrome de ativação macrofágica).

Estabeleceu-se a seguinte pergunta de pesquisa, de acordo com o acrônimo PICO, cuja estruturação encontra-se no Quadro 4 abaixo. A escolha dos comparadores foi feita baseada na recomendação de que o tratamento da AIJ sistêmica deve ser feito com medicamento anti-IL-1 ou anti-IL-6 (12) e com base nas tecnologias atualmente disponíveis no SUS.

Quadro 4: Eixos norteadores para a elaboração da pergunta de pesquisa de acordo com acrônimo pico.

População	Indivíduos com AIJ sistêmica (sem restrição de idade) com ou sem síndrome de ativação macrofágica
Intervenção	Canaquinumabe
Comparador	Tocilizumabe ou corticoides sistêmicos
Desfechos (outcomes)	Ausência de febre em sete dias e queda da PCR em 50%, 6 a 12 meses sem corticoides, com doença inativa (JADAS clínico; EVA médico, EVA paciente), falha terapêutica e remissão (com droga e sem droga)
Estudos (Study)	Revisões sistemáticas com meta-análise, ECR, estudos observacionais do tipo coorte

Pergunta de Pesquisa 1: Qual a eficácia e a segurança do canaquinumabe no tratamento da AIJ sistêmica?

Pergunta de Pesquisa 2: Qual a eficácia e a segurança do canaquinumabe no tratamento da AIJ sistêmica com síndrome de ativação macrofágica?

Abaixo estão detalhadas a estratégia de busca e os critérios de elegibilidade. Apenas serão relatadas as informações referentes ao canaquinumabe. O risco de viés dos estudos foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Apenas a conclusão desta avaliação foi reportada. Se o estudo apresentasse baixo risco de viés, significaria que não havia nenhum comprometimento do domínio avaliado pela respectiva ferramenta. Se o estudo apresentasse alto risco de viés, os domínios da ferramenta que estavam comprometidos eram explicitados. Ensaio clínico randomizado foi avaliado pela ferramenta *Cochrane Risk of Bias Tool – ROB (13)*, estudos observacionais de coorte pela



ferramenta Newcastle-Ottawa Scale (NOS) (14) e revisões sistemáticas por meio da ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews - AMSTAR 2* (15).

A busca de evidências foi realizada no dia 26/02/2019, nas bases de dados Medline (PubMed) e Embase. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no Quadro 5.

Quadro 5: Estratégias de busca de evidências em base de dados.

Bases	Estratégia de Busca	Número de Artigos Recuperados
MEDLINE via pubmed	((("canakinumab" [Supplementary Concept] OR canakinumab OR ilaris)) AND ("Arthritis, Juvenile"[Mesh] OR Juvenile Rheumatoid Arthritis OR Juvenile Systemic Arthritis OR Juvenile Idiopathic Arthritis)) Data de acesso: 26/02/2019	79
EMBASE	('canakinumab'/exp OR 'canakinumab') AND [embase]/lim OR ilaris AND [embase]/lim AND ('juvenile rheumatoid arthritis'/exp OR 'juvenile rheumatoid arthritis') AND [embase]/lim OR (('juvenile'/exp OR juvenile) AND systemic AND ('arthritis'/exp OR arthritis)) Data de acesso: 26/02/2019	533

Como critério de inclusão, foram priorizados os estudos do tipo revisões sistemáticas de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR), com meta-análises de comparações diretas ou indiretas, ECR e estudos de coorte que especificassem que o estudo avaliava participantes portadores de artrite idiopática juvenil sistêmica com ou sem síndrome de ativação macrofágica e que usasse como grupo comparador tocilizumabe e corticosteroides sistêmicos. Quando havia disponível vários artigos de um mesmo estudo, optou-se pelos resultados da publicação mais nova e com maior tempo de seguimento disponível, desde que essa incluísse os desfechos de avaliações anteriores. Foram considerados como desfechos primários de eficácia ausência de febre em sete dias e queda da PCR em 50%, 6 a 12 meses sem corticoides, com doença inativa (JADAS clínico; EVA médico, EVA paciente), falha terapêutica e remissão (com droga e sem droga).

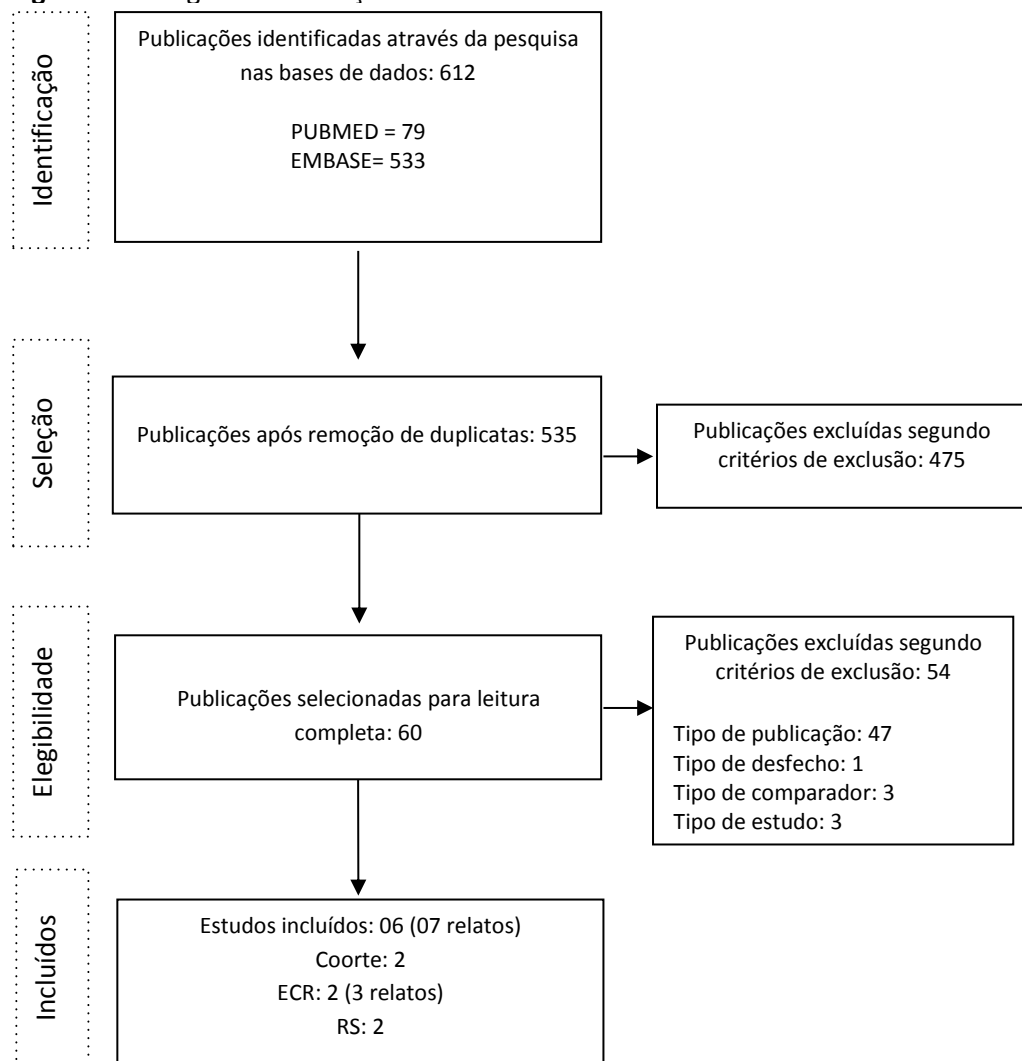
Foram excluídos estudos pilotos, sem comparador ou com comparadores que não aqueles definidos na questão PICO, ou exclusivos de pacientes, com intervenções e desfechos distintos das estabelecidas pelo PICO.

6.2 EVIDÊNCIA CLÍNICA



A busca das evidências resultou em 612 referências (533 no MEDLINE e 79 no EMBASE). Destas, 77 foram excluídas por estarem duplicadas. Um total de 535 referências foram triadas por meio da leitura de título e resumos, das quais 60 tiveram seus textos completos avaliados para confirmação da elegibilidade, sendo que seis estudos (sete relatos) atenderam aos critérios de inclusão (Figura 1). Nessa última etapa da seleção, 54 estudos foram excluídos (Apêndice 1). Ademais, foram realizadas buscas manuais nas referências dos artigos incluídos, visando recuperar o maior número de estudos possíveis.

Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos.



6.2.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS



Ruperto et al., 2012 (16) relatam dois ensaios clínicos fase III, sendo o primeiro duplo-cego e o segundo a continuação *open-label*. No primeiro estudo, os 84 participantes foram randomizados em dois grupos: a) uma dose única de canaquinumabe 4 mg/kg, b) placebo, e foram acompanhados por 29 dias. O segundo estudo, com desenho de retirada, foi dividido em duas partes, uma aberta, na qual todos participantes receberam canaquinumabe a cada 4 semanas em um período de 12 a 32 semanas. Nesta parte do estudo, os pacientes que estavam recebendo glicocorticoides na linha de base, foram incluídos e o uso deles foi reduzido gradualmente. Já na segunda parte, foi considerada de retirada, na qual os participantes que realizaram com sucesso a primeira parte foram randomizados e cegados para receber o tratamento continuado com canaquinumabe ou placebo. O desfecho primário deste estudo foi a proporção de participantes que alcançou a resposta ACR 30. Outros desfechos avaliados foram: segurança, resolução da febre, número de articulações com artrite ativa e limitação de movimento, avaliação global de saúde pela EVA (Escala Visual Analógica) dos médicos e pais, avaliação da função física (escala CHAQ-DI - do inglês - *Disability Index of the Childhood Health Assessment Questionnaire*) e nível de proteína C-reativa. **Ruperto et al., 2018** (17) relataram a continuação do *open-label* deste estudo, onde todos participantes receberam canaquinumabe 4 mg/kg a cada quatro semanas e foram acompanhados por no mínimo 96 semanas.

Otten et al., 2012 (18) realizaram revisão sistemática com comparações indiretas, em que investigaram a eficácia de agentes biológicos comparados a placebo, MMCDs ou um segundo biológico em pacientes com AIJ. Foram utilizadas duas redes para avaliar a eficácia relativa dos medicamentos, sendo que uma avaliou a eficácia do abatacepte, do ertanecepte e do adalimumabe na ocorrência de exacerbações da doença e incluiu três estudos. Na segunda rede, que também incluiu três estudos, avaliou-se a eficácia do anakinra, tocilizumabe e canaquinumabe por meio do ACR30. Não foram avaliados desfechos de segurança neste estudo.

Tarp et al., 2015 (19) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise indireta de estudos que comparam biológicos contra placebo, medicamentos modificadores de doença sintéticos (MMCD) ou entre si. Os desfechos primários avaliados foram ACR30 e eventos adversos graves, enquanto os secundários foram analisados também o ACR50, ACR70, ACR90, infecções, infecções graves e eventos adversos.

Em coorte retrospectiva de **Woerner et al., 2015** (20), buscou-se descrever os efeitos da troca ou descontinuação de um agente biológico e avaliar a proporção de pacientes capazes de



manter doença inativa ou remissão clínica sem corticosteroides e após a retirada da terapia com agente biológico. Foram incluídos 77 pacientes em uso de etanercepte, anakinra, canaquinumabe e tocilizumabe. O acompanhamento mediano foi de 1,1 (variação: 0,5-8,0) anos.

Na coorte de **Cabrera et al., 2018** (21), avaliou-se a incidência de eventos adversos de agentes biológicos em pacientes pediátricos com doenças inflamatórias. Neste estudo, 84% dos pacientes eram portadores de AIJ, com média de seguimento de 6,8 (DP = 4,4) anos. Os biológicos utilizados pelos pacientes com AIJ foram: etanercept, adalimumabe, infliximabe, tocilizumabe, canaquinumabe, anakinra e abatacepte.

6.2.2 RESULTADOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Os resultados primários dos estudos incluídos serão relatados por desfecho avaliado. Demais desfechos secundários, dados de segurança e de subgrupos específicos podem ser vistos nos Quadro 6 a 10.

Resultados de Eficácia

- ACR 30/50/70

Na meta-análise indireta de **Otten et al., 2012** (18), que comparou os resultados de eficácia do canaquinumabe ao de outros biológicos, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre tocilizumabe e canaquinumabe (RR=0,41, IC 95% [0,14-1,23] p=0,11) no ACR 30.

Na meta-análise indireta de **Tarp et al., 2015** (19), não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre anakinra, canaquinumabe e tocilizumabe para os desfechos de ACR30. A figura 2, a seguir, mostra o resultados obtido nesta análise.

Figura 2: Meta-análise indireta do ACR30.

Placebo				
17.81 [1.84 to 172.70]	Anakinra			
32.22 [10.31 to 100.63]	0.55 [0.04 to 6.83]	Canakinumab		
3.11 [1.32 to 7.30]	5.73 [0.52 to 62.88]	10.37 [2.60 to 41.33]	Riloncept	
25.74 [9.05 to 73.22]	0.69 [0.06 to 8.18]	1.25 [0.28 to 5.66]	0.12 [0.03 to 0.44]	Tocilizumab

Odds ratios with 95%confidence intervals. Statistical significant results are in bold. To obtain odds ratio for a comparison in the opposite direction, reciprocal should be taken (e.g., the OR for tocilizumab compared with riloncept is 1/0.12 [1/0.44 to 1/0.03] = 8.33 [2.27 to 33.33]).



A meta-análise de **Tarp et al., 2015** utilizou os dados primários do ECR de **Ruperto et al., 2012** (16) que demonstram que os 84% dos participantes que receberam canaquinumabe alcançaram ACR30, comparado aos 10% dos participantes que receberam placebo ($p < 0,001$). Já na fase *open-label* da segunda parte do ECR de **Ruperto et al., 2012** (16), os autores relatam que 73% dos participantes alcançaram o ACR50, após 32 semanas de acompanhamento. Na continuação da fase *open-label*, **Ruperto et al., 2018** (17) relatam que 73,4% e 54,8% dos participantes alcançaram o ACR 30, após 6 meses e 3 anos de tratamento com canaquinumabe, respectivamente. Quanto ao ACR50 e 70, 65,5% e 52,0% participantes alcançaram após 6 meses, e 53,7% e 49,7% em após 3 anos de tratamento, respectivamente.

- Remissão

No estudo de **Woerner et al., 2015**, (20) observou-se que 51,9% dos pacientes apresentaram remissão do quadro (40 de 50 pacientes que apresentaram inativação da doença). Destes, 10 utilizaram canaquinumabe e cinco utilizaram tocilizumabe como primeira opção terapêutica de biológicos ou após troca.

- Inativação da doença

No estudo de **Woerner et al., 2015** (20), observou-se inatividade da doença em 37 de 77 pacientes em uso do primeiro agente biológico, sendo que houve inativação em sete de 10 pacientes em uso de canaquinumabe e nos dois pacientes em uso de tocilizumabe. Como segundo agente biológico, a inativação ocorreu em quatro de 17 pacientes em uso de canaquinumabe e dois pacientes (de seis) em uso de tocilizumabe. Como terceiro agente biológico, houve inativação da doença em dois de cinco pacientes em tratamento com canaquinumabe e quatro de 11 pacientes com tocilizumabe. Finalmente, como quarto agente biológico, o canaquinumabe não foi capaz de inativar a doença em nenhum dos dois pacientes, enquanto o paciente em uso de tocilizumabe apresentou inativação da doença.

Na fase *open-label* da segunda parte do ECR de **Ruperto et al., 2012** (16) 31% dos participantes em uso de canaquinumabe apresentaram inativação da doença. Na continuação da fase *open-label*, **Ruperto et al., 2018** (17) relatam que 64,6% e 93,5% dos pacientes tiveram uma diminuição mediana da atividade da doença de -24,9 (Q1 -32,7; Q3 -24,8) e -31,8 (Q1 -40,3, Q3 -24,8) após 6 meses e 2 anos de tratamento, respectivamente.



Resultados de Segurança

- Eventos Adversos

Na meta-análise direta de **Tarp et al., 2015** (19), observou-se que tanto canakinumabe quanto tocilizumabe aumentaram significativamente o risco de eventos adversos graves em relação ao placebo (Figura 3). Na meta-análise indireta, o tocilizumabe apresentou maior risco de eventos adversos comparado ao canakinumabe (OR = 0,25, IC 95% = [0,09 – 0,71]). Os resultados desta análise podem ser vistos na figura 4.

Figura 3: Meta-análise direta dos eventos adversos graves.

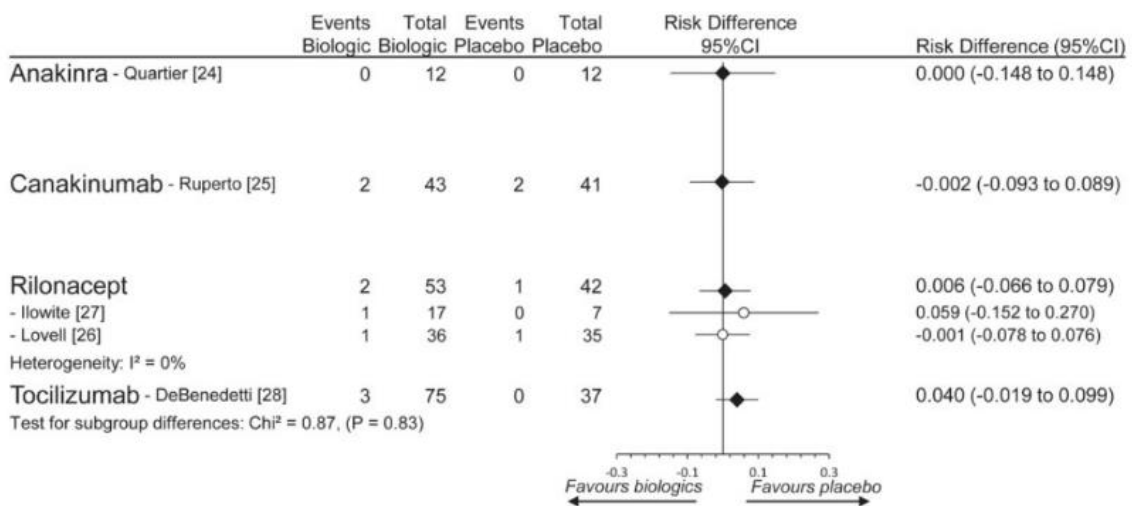


Figura 4: Meta-análise indireta dos eventos adversos graves.

Placebo			
1.48 [0.69 to 3.18]	Canakinumab		
0.34 [0.14 to 0.80]	4.42 [1.53 to 12.76]	Rilonacept	
5.92 [2.56 to 13.70]	0.25 [0.09 to 0.71]	0.06 [0.02 to 0.17]	Tocilizumab

Odds ratios with 95%confidence intervals. Statistical significant results are in bold.

Essa meta-análise descrita acima utilizou os dados primários do ECR de **Ruperto et al., 2012** (16), que relatou que, na primeira fase do estudo, ocorreram eventos adversos graves 5% dos participantes que receberam canakinumabe e em 5% dos participantes que receberam placebo. Já na segunda fase, estes eventos ocorreram em 12% dos participantes na parte *open-label* e na segunda parte, em 12% dos participantes que receberam canakinumabe e em 12% dos participantes que receberam placebo. Na continuação da fase *open-label* com



acompanhamento de 96 semanas, **Ruperto et al., 2018** (17) relataram que ocorreram 194 eventos adversos graves em 64 participantes (36,2%).

No estudo de **Woerner et al., 2015** (20), foram observados 24 eventos adversos graves em 77 pacientes, sendo que em 17 destes eventos foi necessária hospitalização. Não foram observados novos casos de câncer ou mortes durante o seguimento.

No estudo de **Cabrera et al., 2018** (21), foram observados 419 eventos adversos em 222 pacientes com doença inflamatória. Deste número de eventos adversos, 335 ocorreram em pacientes com AIJ. Considerando apenas estes pacientes, observou-se que a frequência de eventos adversos foi superior entre pacientes que usaram tocilizumabe em relação àqueles em uso de canaquinumabe.

- Síndrome de Ativação Macrofágica

No geral, em todo o estudo de **Ruperto et al., (2012)** (16), ocorreram sete casos de síndrome de ativação macrofágica, dos quais 3 foram no placebo. Já na continuação de 96 semanas *open-label*, descrita por **Ruperto et al., (2018)** (17), ocorreram 17 eventos em 10 participantes (5,6%) em uso de canaquinumabe.

No estudo de **Woerner et al., 2015** (20), foi observado apenas um caso de síndrome de ativação macrofágica dentre os 30 pacientes que fizeram uso de canaquinumabe, em qualquer linha de tratamento. Não foram observados casos entre os pacientes em uso de tocilizumabe no período avaliado.

No estudo de **Cabrera et al., 2018** (21), foram identificados dois episódios de síndrome de ativação macrofágica entre pacientes em uso de tocilizumabe, sendo a incidência de 0,8 por 100 pacientes ano (IC 95%: [0,0 a 1,9]). Não foram observados casos de síndrome de ativação macrofágica no grupo que recebeu canaquinumabe.

- Infecções

Ruperto et al., 2012 (16) relataram que no primeiro EC ocorreram infecções em 30% e 12% dos participantes que receberam canaquinumabe e placebo, respectivamente. Já na fase *open-label* do segundo EC, 55% dos participantes em uso de canaquinumabe apresentaram infecções e na segunda parte do EC2, estas infecções ocorreram em 54% e 38% dos participantes que receberam canaquinumabe e placebo, respectivamente. No acompanhamento de no



mínimo 96 semanas, descrito por **Ruperto et al., 2018** (17), ocorreram 1.036 infecções em 136 participantes (76,8%).

No estudo de **Woerner et al., 2015** (20), dos 24 eventos adversos sérios observados, 15 foram considerados infecciosos, sendo os mais comuns: Infecção por CMV, por *Varicella*, por micoplasma e pneumonia. Destes, três ocorreram com uso de canaquinumabe e nenhum com tocilizumabe.

No estudo de **Cabrera et al., 2018** (21), a ocorrência de infecções esteve relacionada a todos os biológicos investigados. Para tocilizumabe, foram observados 20 eventos infecciosos, por bactérias, vírus e outros agentes patológicos, com incidência de 8,2 (IC 95%: 4,3 a 11,7)/100 pacientes-ano. Em pacientes em uso de canaquinumabe, foram observados 28 episódios de infecção, por diferentes agentes, com incidência de 11,5 (IC95%: 7,3 a 15,8)/100 pacientes-ano.



Quadro 6: Características dos estudos incluídos para avaliar a eficácia e segurança do canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica.

Autor e ano	Desenho de estudo	Objetivos	Número de estudos e participantes incluídos	Intervenção	Controle	Seguimento
Otten et al. 2012	RS+ MA indireta	Comparar, indiretamente, a eficácia de agentes biológicos no tratamento da AIJ	3 ECR = 200 participantes	anakinra, canaquinumabe e tocilizumabe	placebo, MMCD ou biológicos entre si.	-
Tarp et al. 2016	RS+MA indireta	Definir o melhor biológico para AIJ baseada nos dados de eficácia e segurança dos ECR	5 ECR = 458 participantes	anaquinra, canaquinumabe, tocilizumabe e rilonacepte	placebo, MMCD ou biológicos entre si.	-
Ruperto et al. 2012	ECR fase III	Avaliar a eficácia e segurança do canaquinumabe no tratamento da AIJ sistêmica	84 no EC 1; 177 na parte 1 do EC 2 e 100 na parte 2 do EC2.	Canaquinumabe	Placebo, nas partes controladas	EC 1: 29 dias EC 2: 12 a 32 semanas
Woerner et al. 2015	Coorte retrospectiva	Descrever efeitos da troca ou descontinuação de um agente biológico e avaliar a proporção de pacientes capazes de manter doença inativa ou remissão clínica sem corticosteroides e após a retirada da terapia com agente biológico	n=77	etanercept, anakinra, canaquinumabe e tocilizumabe	Biológicos entre si	mediana (variação): 1,1 (0,5-8,0) anos
Cabrera et al. 2018	Coorte retrospectiva	Analisar e relatar a incidência de eventos adversos de agentes biológicos em pacientes pediátricos com doenças inflamatórias por meio de uma coorte de vida real	n=813 (681 com AIJ)	etanercept, adalimumabe, infliximabe, golimumabe, anakinra, canaquinumabe, rituximabe, abatacept e tocilizumabe	Biológicos entre si	média (DP): 4,7 (3,1) anos
Ruperto et al. 2018	Extensão ECR fase III	Avaliar a eficácia e segurança do canaquinumabe em pacientes com AIJ sistêmica em longo prazo	n= 144	Canaquinumabe	-	no mínimo 96 semanas com mediana de tempo de exposição ao canaquinumabe de 3,5 anos (Q1 0,6; Q3 4,4)

Legenda: RS: Revisão Sistemática; MA: Meta-análise; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; EC: Ensaio Clínico; MMCD: Medicamento Modificador do Curso da Doença; DP: Desvio Padrão; Q: quartil; n: número da amostra.



Quadro 7: Características basais para os estudos que avaliaram a segurança e eficácia do canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica.

Autor e ano	Amostra (n)	Idade - média (DP)	Sexo F (%)	Tempo de doença - média (DP)	Tratamento prévio	Número de articulações acometidas
Otten et al. 2012	11 ECR/659 pacientes	-	-	-	-	-
Tarp et al. 2016	5 ECR/ 458 pacientes	-	-	-	-	-
Ruperto et al. 2012	84 no EC 1; 177 na parte 1 do EC 2 e 100 na parte 2 do EC2.	Idades medianas EC 1: Interv. = 8 anos, Placebo = 9 anos; Parte 1 do EC 2: 8 anos; Parte 2 do EC 2: Interv. e Placebo = 8 anos	EC 1: Interv. = 63%, Placebo = 56%; Parte 1 do EC 2: 55%; Parte 2 do EC 2: Interv. = 56% Placebo = 54%	Medianas EC 1: Interv. = 2,3 anos, Placebo = 2,0 anos; Parte 1 do EC 2: 2,1 anos; Parte 2 do EC 2: Interv. = 2,7 e Placebo = 1,8 anos	EC 1: Interv. = 37% anakinra, 2% Tocilizumabe, 33% Anti-TNF Placebo = 37% anakinra, 5% tocilizumabe, 39% anti-TNF; Parte 1 do EC 2: 47% anakinra, 6% tocilizumabe, 35% anti-TNF; Parte 2 do EC 2: Intv. = 50% anakinra, 8% tocilizumabe, 28% anti-TNF e Placebo = 40% anakinra, 2% tocilizumabe, 24 anti-TNF	-
Woerner et al. 2015	n=77: etanercept (n=12), anakinra (n=51), canaquinumabe (n=10), tocilizumabe (n=2)	idade no diagnóstico (mediana (IQR): Total: 3.8 (2,6–7,1) anos/ canaquinumabe: 6.0 (5.0–8,4) anos/ Tocilizumabe: 3,3 (3,2–3,4) anos	Total: 52%/ Canaquinumabe: 40%/ tocilizumabe: 50%	mediana (IQR): Total: 24,0 (7,5-53,8) meses/ Canaquinumabe: 6,7 (3,8-18,8) meses/ Tocilizumabe: 57,3 (35,6-78,9) meses	Total: AINES: 100%; corticosteroides: 98,7%; MTX: 29,8%; MMCDs: 5,2%/ Canaquinumabe: AINES: 100%; corticosteroides:90%, MTX:30%; MMCDs:10%/ Tocilizumabe: AINES: 100%, corticosteroides:100%; MTX:0, MMCDs:0	Total: 6,7 (6,3)/ Canaquinumabe: 9,1 (8,4)
Cabrera et al. 2018	AIJ: n=681	-	65%	-	-	-
Ruperto et al. 2018	n= 144: canaquinumabe	9,0 (6,0–13,0)	55%	2,3 (0,9–4,4) de 101 participantes	45,1% anakinra, 4,9% tocilizumabe, 34,7% anti-TNF	Média: 1,0 (0-5)

Legenda: EC: Ensaio Clínico; DP: Desvio Padrão; n: número da amostra; AIJ: Artrite Idiopática Juvenil; IQR: Intervalo Interquartil; MMCD: Medicamento Modificador do Curso da Doença; MTX: metotrexato.



Quadro 8: Desfechos de eficácia de estudos de canakinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica.

Autor	Inatividade (interv. vs. comp.)	EVA médico (interv. vs. comp.)	EVA paciente (interv. vs. comp.)	JADAS (interv. vs. comp.)	Ausência de febre (interv. vs. comp.)	PCR (interv. vs. comp.)	Remissão (interv. vs. comp.)
Otten et al., 2012	-	-	-	-	-	-	-
Tarp et al. 2016	-	-	-	-	-	-	-
Ruperto et al. 2012	EC 2: Interv. 31%	Mediana EC 1: Interv. = 11 (1,0-29,0); Parte 1 do EC 2: 0,0 (0,0-6,0); Parte 2 do EC 2: Interv. = 0,0 (0,0-7,0) Placebo = 6,5 (0,0-30,0)	Mediana EC 1: Interv. = 6,5 (0,0-26,0); Parte 1 do EC 2: 2,0 (0,0-12,0); Parte 2 do EC 2: Interv. = 1,0 (0,0-7,0) Placebo = 3,0 (1,0-30,0)	-	Mediana EC 1: Interv. = 12%; Parte 1 do EC 2: 0%; Parte 2 do EC 2: Interv. = 6% Placebo = 18%	Mediana EC 1: Interv. = 12 (3,3-76,6); Parte 1 do EC 2: 5,3 (1,8-16,5); Parte 2 do EC 2: Interv. = 5,0 (1,2-10,0) Placebo = 17,9 (3,3-68,0)	-
Woerner et al. 2015	Anakinra: 44,1%, Canakinumabe: 41,9%, Tocilizumabe: 45%; Etanercepte: 5,9%	-	-	-	-	-	Total: 51.9%; anakinra (23); canakinumabe (10); tocilizumabe (5); etanercept (1), abatacept (1)
Ruperto et al. 2018	Mediana de diminuição da atividade da doença: 64,6% dos pacientes teve uma mudança mediana de -24,9 (Q1 -32,7; Q3 -24,8) após 6 meses de tratamento e 93,5% dos participantes teve uma mudança mediana de -31,8 (Q1 -40,3, Q3 -24,8) após 2 anos de tratamento	-	-	CID JADAS: 32,8% em 6 meses, 39,5% em 2 anos, 36,7% em 3 anos e 12,4% em 5 anos de tratamento.	-	-	-

Legenda: EC: Ensaio Clínico; DP: Desvio Padrão; n: número da amostra; Q: quartil; Interv: Intervenção; Comp: Comparador; EVA: Escala Analógica Visual; PCR: Proteína C Reativa; JADAS: *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*.



Quadro 9: Desfechos de eficácia de estudos de canakinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica.

Autor	Descontinuação (interv. vs. comp.)	Switch (interv. vs. comp.)	CHAQ-DI	ACR 30	ACR 50	ACR 70	Nº de articulações com artrite ativa	Nº de articulações com limitação de movimento
Otten et al. 2012	-	-	-	Tocilizumabe vs. canakinumabe: RR (IC 95%): 0,41 (0,14-1,23), p=0,11	-	-	-	-
Tarp et al. 2016	-	-	-	Canaquinumabe vs. tocilizumabe: OR [IC 95%] = 1.25 [0.28 to 5.66]	-	-	-	-
Ruperto et al. 2012	-	-	Mediana EC 1: Interv. = 6,5 (0,0-26,0); Parte 1 do EC 2: 2,0 (0,0-12,0); Parte 2 do EC 2: Interv. = 1,0 (0,0-7,0) Placebo = 3,0 (1,0-30,0)	EC 1: Interv. 84% vs. placebo 10%; p<0,001	EC 2: Interv. 73%	-	Mediana EC 1: Interv. = 1,0 (0-6,0); Parte 1 do EC 2: 0,0 (0,0-2,0); Parte 2 do EC 2: Interv. = 0,0 (0,0-2,0) Placebo = 0,0 (0,0-4,0)	Mediana EC 1: Interv. = 2,0 (0-8,0); Parte 1 do EC 2: 0,0 (0,0-2,0); Parte 2 do EC 2: Interv. = 0,0 (0,0-2,0) Placebo = 1,0 (0,0-4,0)
Woerner et al. 2015	-	canakinumabe (n=19), tocilizumabe (n=17), anakinra (n=8), etanercepte (n=5), adalimumabe (n=3), abatacepte (n=2)	-	-	-	-	-	-
Ruperto et al. 2018	33	69	-	73,4% em 6 meses de tratamento e 54,8% em 3 anos	65,5% em 6 meses de tratamento e 53,7% em 3 anos	52,0% em 6 meses de tratamento e 49,7% em 3 anos	-	-

Legenda: EC: Ensaio Clínico; DP: Desvio Padrão; RR: Risco Relativo; IC: Intervalo de Confiança; n: número; Inter: Intervenção; Comp: Comparador; CHAQ-DI: *Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index*; ACR: *American College of Rheumatology*.



Quadro 10: Desfechos de segurança de estudos do canaquinumabe em pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica.

Autor e ano	Incidência de eventos adversos	Incidência de eventos adversos graves	Infecções	Infecções graves	Reações locais	Síndrome de Ativação Macrofágica	Alterações GI	Câncer	Morte	Hospitalização
Tarp et al. 2016	Canaquinumabe vs. Tocilizumabe: OR [IC 95%] = 0.25 [0.09 to 0.71]	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ruperto et al. 2012	EC 1: Interv. = 49 eventos em 56% dos participantes, Placebo: 27 eventos em 39% dos participantes; Parte 1 do EC 2: 664 eventos em 78% dos participantes; Parte 2 do EC 2: Interv. = 272 eventos em 80% dos participantes Placebo = 229 eventos em 70% dos participantes	EC 1: Interv. = 5% dos participantes, Placebo: 5% dos participantes; Parte 1 do EC 2: 8% dos participantes; Parte 2 do EC 2: Interv. = 12% dos participantes Placebo = 12% dos participantes	EC 1: Interv. = 30% dos participantes, Placebo: 12% dos participantes; Parte 1 do EC 2: 55% dos participantes; Parte 2 do EC 2: Interv. = 54% dos participantes Placebo = 38% dos participantes	EC 1: Interv. = 5% dos participantes, Placebo: 2% dos participantes; Parte 1 do EC 2: 4% dos participantes; Parte 2 do EC 2: Interv. = 4% dos participantes Placebo = 4% dos participantes	-	7 casos no geral, sendo 3 no placebo	-	Nenhum caso em nenhum grupo de nenhum dos estudos	EC 1: Interv. = 0% dos participantes, Placebo: 0% dos participantes; Parte 1 do EC 2: 1% dos participantes; Parte 2 do EC 2: Interv. = 0% dos participantes Placebo = 2% dos participantes	-
Woerner et al. 2015		24 eventos em 77 pacientes: 0,09 eventos/paciente-ano	-	15/24	1/24	2/24	3/24	0	0	17/24
Cabrera et al. 2018	Canaquinumabe: 15 eventos, 6,2 [3,0; 9,3] / Tocilizumabe: 48, 19,6 [14,0; 25,1]	Canaquinumabe: 2 eventos, 0,8 [0,0; 2,0] /Tocilizumabe: 5 eventos graves, 2,0 [0,0; 3,8]; 3 eventos muito graves, 1,2 [0,0; 2,6]	-	Canaquinumabe: 1 episódio	-	Tocilizumabe: 2 eventos (0,8 por 100 PA, 95% CI [0,0; 1,9])	-	-	-	Tocilizumabe: 11 eventos, 4,5 por 100 PA (95% CI [1,7; 8,1] / Canaquinumabe: 3 eventos, 1,2 [0,0; 2,6]
Ruperto et al. 2018	-	194 eventos em 64 participantes (36,2%)	1.036 eventos em 136 participantes (76,8%)	Incidência de 10.28 a cada 100 participantes/ano expostos ao canaquinumabe	-	17 eventos em 10 participantes (5,6)	513 eventos em 99 participantes (55,9%)	0	2	-

Legenda: EC: Ensaio clínico; GI: gastrointestinais; IC: Intervalo de confiança; Interv: Intervenção; OR: Odds ratio; PA: pacientes-ano.



6.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

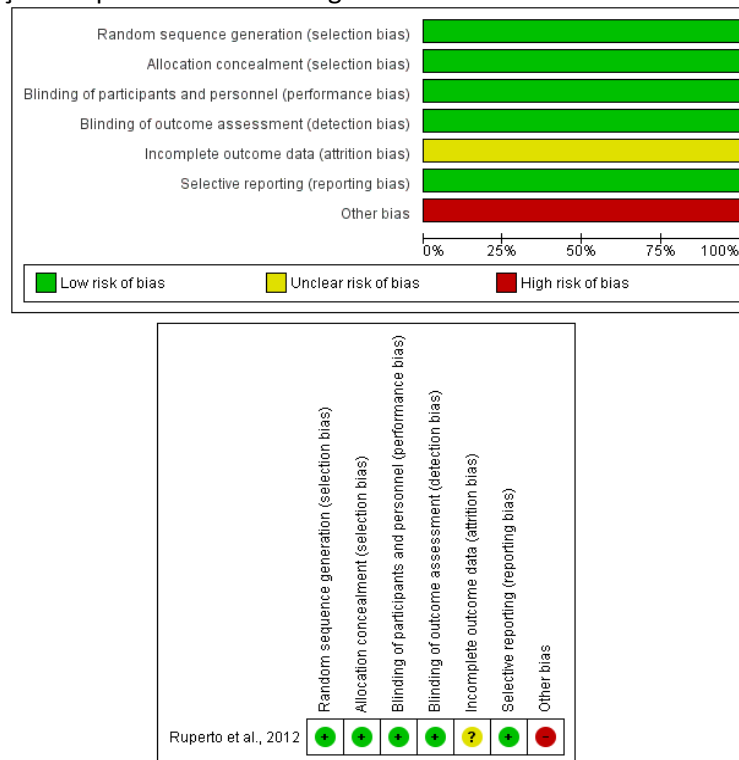
As revisões de **Otten et al. 2012** (18) e **Tarp et al., 2016** (19) apresentaram qualidade metodológica baixa e criticamente baixa pela ferramenta Amstar-2 (15) por apresentar mais de uma falha crítica. Essas falhas críticas foram nos seguintes domínios:

- Os autores da revisão não apresentaram uma lista de estudos excluídos com seus respectivos motivos ou justificativas;
- Os autores da revisão não conduziram uma investigação do viés de publicação e seus possíveis impactos nos resultados da revisão.
- Na revisão de **Otten et al., 2012** (18), não há relato ou avaliação de fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão; não há menção à heterogeneidade observada nos estudos incluídos na análise; além disso, não há relato de que os procedimentos da revisão foram definidos antes de seu desenvolvimento ou se houve alterações em relação ao protocolo.

O ensaio clínico incluído foi avaliado pela ferramenta de risco de viés da Cochrane, sendo classificado com alta qualidade metodológica. **Ruperto et al., 2012** (16) apresentou baixo risco de viés (Figura 5). Porém, ressalta-se que a avaliação da qualidade metodológica se deu considerando as partes controladas e randomizadas deste estudo.



Figura 5: Avaliação da qualidade metodológica do ECR.



Os estudos de coorte, avaliados por meio da escala de Newcastle-Ottawa (do Inglês – Newcastle-Ottawa Scale, NOS), tiveram baixo risco de viés e qualidade metodológica alta (**Woerner et al., 2015**, (20) **Cabrera et al., 2018** (21)). Apenas no estudo de **Cabrera et al., 2018** (21), não fica claro se houve controle de variáveis para comparação entre os grupos.

6.4 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A qualidade da evidência foi avaliada pela metodologia GRADE (do Inglês – *The Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach*), em que foram consideradas diferentes características metodológicas e resultados provenientes do corpo de evidências para avaliação de sua qualidade. Para resultado de resposta ACR30, a qualidade global da evidência foi moderada; para remissão e ocorrência de MAS, a qualidade foi muito baixa; para redução da atividade da doença e ocorrência de infecções, a qualidade foi baixa. A avaliação da qualidade da evidência encontra-se na Tabela 1, a seguir.



Tabela 1: Avaliação da Qualidade da evidência pela metodologia GRADE.

Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
ACR 30/50/70									
10	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave	grave ^a	nenhum	<p>Otten et al., 2012 (18), que incluiu 3 ECR na meta-análise indireta, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre tocilizumabe e canaquinumabe (RR=0,41, IC 95% [0,14-1,23] p=0,11) no ACR 30.</p> <p>Na meta-análise indireta de Tarp et al., 2015, que incluiu 5 ECR, não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre anakinra, canaquinumabe e tocilizumabe para os desfechos de ACR30.</p> <p>Em Ruperto et al., 2012 Comparado ao placebo, o canaquinumabe foi superior quanto à resposta ACR 30/50/70 em ECR de fase III. Em estudo de extensão de Ruperto et al., 2018, observou-se manutenção de resposta ACR 30/50/70 aproximadamente 50% dos pacientes após três anos de tratamento com canaquinumabe.</p>	⊕⊕○○ BAIXA	IMPORTANTE
Remissão									
1	estudo observacional	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	<p>Woerner et al., 2015, observou-se remissão da doença em cerca de 52% dos pacientes, sendo que 10 receberam canaquinumabe como primeira opção de tratamento com biológicos ou em opções subsequentes.</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO



Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Inativação da doença									
1	estudo observacional	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	<p>Woerner et al., 2015, observou-se inatividade da doença em 37 de 77 pacientes:</p> <p><u>1° agente biológico</u>: 7 de 10 pacientes em uso de canaquinumabe e nos 2 em uso de tocilizumabe.</p> <p><u>2° agente biológico</u>: 4 de 17 pacientes em uso de canaquinumabe e 2 de seis em uso de tocilizumabe.</p> <p><u>3° agente biológico</u>: 2 de 5 pacientes em tratamento com canaquinumabe e 4 de 11 pacientes com tocilizumabe.</p> <p><u>4° agente biológico</u>: o canaquinumabe não foi capaz de inativar a doença em nenhum dos dois pacientes, enquanto o paciente em uso de tocilizumabe apresentou inativação da doença.</p>	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	<p>Na parte 2 do ECR de fase III, 31% dos pacientes que receberam canaquinumabe tiveram a doença inativada. Em estudo de extensão, houve diminuição mediana da atividade da doença em cerca de 65% dos pacientes aos 6 meses e em aproximadamente 94% dos pacientes após 2 anos de tratamento. Em coorte retrospectiva, 42% dos pacientes em uso de canaquinumabe apresentaram inativação da doença, comparado a 45% dos pacientes em uso de tocilizumabe (primeira opção ou switch).</p>	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos									



Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
7	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave	grave	grave ^a	nenhum	<p>Na meta-análise indireta de Tarp et al., 2015, o tocilizumabe apresentou maior risco de eventos adversos comparado ao canaquinumabe (OR = 0,25, IC 95% = [0,09 – 0,71]).</p> <p>Ruperto et al., 2012 (16), que relatou que, na primeira fase do estudo, ocorreram eventos adversos graves 5% dos participantes que receberam canaquinumabe e dos que receberam placebo. Na continuação da fase open-label com acompanhamento de 96 semanas, Ruperto et al., 2018 (17) relataram que ocorreram 194 eventos adversos graves em 64 participantes (36,2%).</p>	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
2	estudo observacional	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	<p>No estudo de Woerner et al., 2015 (20), foram observados 24 eventos adversos graves em 77 pacientes, sendo que em 17 destes eventos foi necessária hospitalização.</p> <p>No estudo de Cabrera et al., 2018 (21), foram observados 419 eventos adversos em 335 em pacientes com AIJ.</p>	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Síndrome de Ativação Macrofágica



Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	grave ^b	grave ^a	nenhum	Em ECR de fase III, foram identificados sete casos de MAS, sendo que três deles ocorreram no grupo placebo. Em estudo de extensão, foram observados 17 casos de MAS, e 10 ocorreram no grupo que recebeu canakinumabe. Dentre os estudos observacionais, os resultados foram divergentes: sendo um mais frequente no grupo que recebeu canakinumabe, enquanto no outro estudo, a MAS foi mais frequente no grupo de indivíduos que recebeu tocilizumabe.	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
2	estudo observacional	não grave	grave ^b	não grave	não grave	nenhum	No estudo de Woerner et al., 2015 foi observado apenas um caso de síndrome de ativação macrofágica dentre os 30 pacientes que fizeram uso de canakinumabe, em qualquer linha de tratamento. Não foram observados casos entre os pacientes em uso de tocilizumabe no período avaliado. No estudo de Cabrera et al., 2018 foram identificados dois episódios de síndrome de ativação macrofágica entre pacientes em uso de tocilizumabe, sendo a incidência de 0,8 por 100 pacientes ano (IC 95%: [0,0 a 1,9]). Não foram observados casos no grupo que recebeu canakinumabe.	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Infecções

2	ensaios clínicos randomizados	não grave	grave ^b	grave ^b	não grave	nenhum	Eventos infecciosos foram frequentes entre os pacientes que receberam canakinumabe. Em uma coorte retrospectiva, observou-se que infecções foram mais frequentes entre pacientes que receberam canakinumabe comparado ao grupo que recebeu tocilizumabe.	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	--------------------	--------------------	-----------	--------	--	---------------	---------



Avaliação da Qualidade							Impacto	Qualidade Global	Importância
№ dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
2	estudo observacional	não grave	grave ^b	grave ^c	não grave	nenhum	<p>No estudo de Woerner et al., 2015 ocorreram 15 EA infecciosos, sendo os mais comuns: Infecção por CMV, por Varicella, por micoplasma e pneumonia. Destes, três ocorreram com uso de canaquinumabe e nenhum com tocilizumabe.</p> <p>No estudo de Cabrera et al., 2018 a ocorrência de infecções esteve relacionada a todos os biológicos investigados. Para tocilizumabe, foram observados 20 eventos infecciosos, com incidência de 8,2 (IC 95%: 4,3 a 11,7)/100 pacientes-ano. Em pacientes em uso de canaquinumabe, foram observados 28 episódios de infecção, com incidência de 11,5 (IC95%: 7,3 a 15,8)/100 pacientes-ano.</p>	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO

Legenda: a. Intervalo de confiança maior do que a magnitude do efeito; b. Heterogeneidade entre grupos de tratamento; c. Pacientes fizeram troca de tratamento durante o estudo, o que gera incertezas a qual medicamento o efeito pode ser atribuído; *ACR: American College of Rheumatology Criteria*; *ECR: Ensaio Clínico Randomizado*; *MAS: Síndrome de Ativação Macrofágica*.



6.5 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Uma avaliação de custo-minimização foi conduzida, uma vez que as revisões sistemáticas com meta-análise em rede incluídas demonstraram que o canaquinumabe têm eficácia semelhante ao tocilizumabe (RR=0,41, IC 95% [0,14-1,23] p=0,11) no desfecho ACR 30) (18, 19). Embora uma das meta-análises tenha encontrado diferenças quanto ao perfil de segurança das drogas, os resultados provenientes da revisão e dos estudos primários são insuficientes para que os dados possam ser contemplados nesta avaliação econômica, considerando que essa revisão foi classificada como sendo de baixa qualidade. Ademais, pelos estudos observacionais avaliados, não é possível tirar uma conclusão a respeito do perfil de segurança dessas duas drogas. Deste modo, realizou-se avaliação de custo-minimização considerando a eficácia do canaquinumabe comparada ao tocilizumabe em relação à resposta ACR 30.

Os custos considerados na análise do uso do canaquinumabe para o tratamento de pacientes com AIJ foram restritos ao custo de aquisição dos medicamentos. O preço de aquisição dos medicamentos foi obtido pela média ponderada do Banco de Preços em Saúde (BPS), na base do SIASG, para compras públicas administrativas, no período entre 27/03/2018 e 27/03/2019 e pode ser encontrado no Quadro 11.

Quadro 11: Comparação dos preços dos tratamentos.

Medicamento	Posologia	Apresentação	Preço unitário do frasco***	Custo mensal por paciente	Custo anual por paciente
Canaquinumabe	4 mg/kg*	Frasco ampola 150 mg	R\$ 36.763,57	R\$ 36.763,57	R\$ 441.162,84
Tocilizumabe	8 mg/kg para pacientes \geq 30 kg**	Frasco-ampola 80 mg/4 mL	R\$ 408,09	R\$1.632,36	R\$19.588,32

*Considerou-se pacientes com média de 22,2 kg precisariam de apenas 1 frasco ampola de canaquinumabe por mês (16);

**Considerou-se pacientes com média de 34,7 kg precisariam de apenas 1 frasco ampola de tocilizumabe por mês (22);

*** Segundo BPS, SIASG no período de 27/03/2018 a 27/03/2019.

Na análise de custo-minimização, observou-se um custo incremental de R\$ 421.574,52/ paciente-ano com a utilização de canaquinumabe.

6.6 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Com o objetivo de compreender o impacto financeiro para o Ministério da Saúde, referente à incorporação do medicamento canaquinumabe, para o tratamento de pacientes com AIJ



sistêmica, foi realizada a análise de impacto orçamentário. Os custos assumidos nessa análise foram restritos aos de aquisição do medicamento.

Para estimar o custo do tratamento foi considerada a apresentação farmacêutica registrada na ANVISA, de frasco ampola 150 mg. A dose assumida foi aquela prevista na bula do medicamento, 4 mg/kg administrada por via subcutânea. Para o cálculo da dose, utilizou-se o peso médio dos participantes do ensaio clínico pivotal de **Ruperto et al., 2012** (16), de 22,2 kg. Dessa forma, os pacientes precisariam de um frasco ampola por mês. Estabeleceu-se também que não haveria fracionamento de doses (Quadro 12).

Quadro 12: Custo do tratamento com canakinumabe para o tratamento de pacientes com AIJ.

APRESENTAÇÃO	Posologia mensal*	Preço unitário do frasco**	Custo mensal por paciente	Custo anual por paciente
Frasco ampola 150 mg	4 mg/kg	R\$ 36.763,57	R\$ 36.763,57	R\$ 441.162,84

*Considerou-se pacientes com média de 22,2 kg precisariam de apenas 1 frasco ampola por mês. Dessa forma, considerou-se a posologia de 1 frascos por mês, visto que não ocorrerá fracionamento de doses; ** Segundo BPS, SIASG no período de 27/03/2018 a 27/03/2019.

Houve uma grande dificuldade de encontrar dados epidemiológicos atuais sobre a AIJS no Brasil. Foi encontrado um capítulo de livro com uma referência citando o número de pacientes com artrite juvenil atendidos em centros de referência, contudo, a referência trata-se de um resumo de congresso do ano de 2005, do qual não foi possível localizar o trabalho completo, mesmo após a tentativa de contato com a autora. Dessa forma, foi solicitado a estimativa epidemiológica nacional a associação de pacientes com AIJ que participou da reunião de escopo da elaboração do PCDT de AIJ, porém, o número de pacientes estimado por ela considerou apenas a população de 2-18 anos de idade, o que pode não refletir a realidade, uma vez que pacientes acima de 18 anos podem também apresentar a condição.

Como não existem dados de prevalência de AIJS no Brasil, utilizou-se de dados internacionais, contudo, os mesmos apresentam uma grande variabilidade (de 3,8 a 400 a cada 100.000 habitantes), assim foram considerados quatro cenários para o cálculo do número de pacientes com AIJS a serem tratados. Os três primeiros cenários foram estimados com as prevalências média, mínima e máxima de AIJ, considerado que 15% desses pacientes apresentariam a forma sistêmica (4). Adicionalmente, foi criado um cenário com a prevalência europeia de AIJS, considerando estimativa da Orphan Net (23) de 5 pacientes a cada 100.000 habitantes (Quadro 13).



Quadro 13: Cálculo do número de pacientes com AIJ sistêmica.

População brasileira	Ano	Cenário 1 – Prevalência Média		Cenário 2 – Prevalência Mínima		Cenário 3 – Prevalência Máxima		Cenário 4 – Prevalência Orphanet
		População com AIJ	População com AIJS	População com AIJ	População com AIJS	População com AIJ	População com AIJS	População com AIJS
211.755.692	2020	427.535	64.130	8.047	1.207	847.023	127.053	10.588
213.317.639	2021	430.688	64.603	8.106	1.216	853.271	127.991	10.666
214.828.540	2022	433.739	65.061	8.163	1.225	859.314	128.897	10.741
216.284.269	2023	436.678	65.502	8.219	1.233	865.137	129.771	10.814
217.684.462	2024	439.505	65.926	8.272	1.241	870.738	130.611	10.884

A análise foi realizada para um horizonte temporal de 5 anos, assumindo-se um *market share* inicial de 30% para o canaquinumabe, com incrementos anuais no mesmo valor (5% ao ano), chegando a 50% no quinto ano (1), visto que já existe uma tecnologia com a mesma eficácia (tocilizumabe já está disponível no SUS), segundo as evidências apresentadas (Quadro 14).

Quadro 14: Análise do impacto orçamentário da incorporação do canaquinumabe para AIJ sistêmica.

Ano	Market share	Prevalência Média	Prevalência Mínima	Prevalência Máxima	Prevalência Orphanet
		Custo anual por paciente	Custo anual por paciente	Custo anual por paciente	Custo anual por paciente
2020	30%	R\$ 8.487.559.847,01	R\$ 159.746.049,62	R\$ 16.815.373.644,40	R\$ 2.802.562.274,07
2021	35%	R\$ 9.975.193.167,45	R\$ 187.745.091,81	R\$ 19.762.641.243,10	R\$ 3.293.773.540,52
2022	40%	R\$ 11.480.967.038,79	R\$ 216.085.560,91	R\$ 22.745.848.516,67	R\$ 3.790.974.752,78
2023	45%	R\$ 13.003.610.385,39	R\$ 244.743.533,75	R\$ 25.762.477.237,03	R\$ 4.293.746.206,17
2024	50%	R\$ 14.541.993.193,03	R\$ 273.697.742,12	R\$ 28.810.288.643,94	R\$ 4.801.714.773,99
AIO 5 anos		R\$ 57.489.323.631,67	R\$1.082.017.978,21	R\$ 113.896.629.285,13	R\$ 18.982.771.547,52

Com isso, a estimativa de impacto orçamentário decorrente da incorporação do canaquinumabe estaria entre R\$ 159.746.049,62 milhões a R\$ 16.815.373.644,40 bilhões no primeiro ano de incorporação. Após cinco anos de incorporação esses valores poderiam variar de R\$ 1.082.017.978,21 a R\$ 113.896.629.285,13 bilhões de reais.

6.7 AVALIAÇÃO GERAL (GRADE)

Os dados de eficácia e segurança, as análises econômicas e discussões sobre o uso do medicamento no contexto do SUS foram sumarizados na tabela EtD (Do Inglês – *Evidence to Decision*), e pode ser visualizada na Tabela 2, abaixo.



Tabela 2: Resumo dos principais domínios avaliados no GRADE

Qual a eficácia e a segurança do canaquinumabe no tratamento de pacientes com Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica?	
POPULAÇÃO:	Indivíduos com AIJ com manifestação sistêmica (sem restrição de idade) com ou sem síndrome de ativação macrofágica
INTERVENÇÃO:	Canaquinumabe
COMPARADOR:	Tocilizumabe e corticoides sistêmicos
DESFECHOS PRINCIPAIS	Ausência de febre em sete dias e queda da PCR em 50%, 6 a 12 meses sem corticoides, com doença inativa (JADAS clínico; EVA médico, EVA paciente), falha terapêutica e remissão (com droga e sem droga)
CENÁRIO	Todo Brasil (Perspectiva SUS)

Problema

O problema é uma prioridade?

- A AIJ é a doença reumática mais frequente em crianças; (5, 6)
- A prevalência de AIJ é altamente variável: 3,8 a 400 casos a cada 100.000 indivíduos; (7)
- É mais frequente entre mulheres; (7)
- Estima-se que 15% dos pacientes com AIJ tenham a forma sistêmica da doença (3).

Efeitos desejáveis

Quão substanciais são os efeitos desejáveis antecipados?

- Maior número de pacientes que receberam canaquinumabe alcançam o ACR30/50/70, em relação aos que receberam placebo (16).
- O canaquinumabe aparentemente apresenta menor taxa de eventos adversos do que o tocilizumabe (disponível no SUS), de acordo com uma meta-análise em rede (24).

Efeitos indesejáveis

Quão substanciais são os efeitos indesejados antecipados?

- O canaquinumabe não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação ao tocilizumabe (disponível no SUS) para o alcance de ACR30 em duas meta-análise em rede (19, 24);
- Pacientes em uso de canaquinumabe apresentaram risco aumentado para desenvolver eventos adversos sérios;
- Podem ocorrer complicações graves da doença associadas ao uso de canaquinumabe, incluindo síndrome de ativação macrofágica;
- Reações infecciosas foram observadas na maioria dos pacientes, decorrente da infecção por diferentes patógenos.

Certeza na evidência

Qual é a certeza geral na evidência sobre os efeitos?

A qualidade geral da evidência é **baixa**. Segue o julgamento para desfechos específicos:

- Qualidade de evidência moderada para resposta ACR 30/50/70;
- Qualidade de evidência muito baixa para remissão da doença;
- Qualidade de evidência baixa para redução da atividade da doença;
- Qualidade de evidência baixa para ocorrência de síndrome de ativação macrofágica;
- Qualidade de evidência baixa para ocorrência infecções.



Valores e preferências dos pacientes

Existe incerteza importante ou variabilidade sobre o quanto as pessoas valoram os desfechos principais?

- Canaquinumabe é medicamento subcutâneo e de rápida aplicação, que pode ser administrado por paciente ou cuidador treinado, enquanto o tocilizumabe, disponível no SUS, é endovenoso e de infusão lenta e feita exclusivamente por profissional da saúde em estabelecimento adequado.
- O tocilizumabe incorporado no SUS é de administração endovenosa, sendo necessário avaliar a rede venosa do paciente ao longo prazo, uma vez que o medicamento é de uso contínuo.

Balanco entre efeitos (riscos e benefícios)

O balanço entre os efeitos desejáveis e indesejáveis favorece a intervenção ou a comparação?

Conforme observado em efeitos desejáveis e indesejáveis:

- Maior número de pacientes que receberam canaquinumabe alcançam o ACR30/50/70, em relação aos que receberam placebo.
- Pacientes em uso de canaquinumabe apresentaram risco aumentado para desenvolver eventos adversos sérios;
- Podem ocorrer complicações graves da doença associadas ao uso de canaquinumabe, incluindo síndrome de ativação macrofágica;
- Reações infecciosas foram observadas na maioria dos pacientes, decorrente da infecção por diferentes patógenos.

Necessidade de recursos (Impacto orçamentário)

Qual a magnitude de recursos financeiros necessários?

Avaliação impacto orçamentário - **Valor base: média de preços pagos em compras federais no ano anterior – R\$ 36.763,57**

Market share: 30% / 35% / 40% /45%/ 50% (ano 1 ao ano 5)

- Todos os pacientes com AIJ sistêmica
- Ano 1 - R\$ 8,5 bilhões
- 5 anos: R\$ 114 bilhões

Quadro 15. Análise do impacto orçamentário da incorporação do canaquinumabe para AIJ sistêmica.

Ano	Market share	Prevalência Média	Prevalência Mínima	Prevalência Máxima	Prevalência Orphanet
		Custo anual por paciente	Custo anual por paciente	Custo anual por paciente	Custo anual por paciente
2020	30%	R\$ 8.487.559.847,01	R\$ 159.746.049,62	R\$ 16.815.373.644,40	R\$ 2.802.562.274,07
2021	35%	R\$ 9.975.193.167,45	R\$ 187.745.091,81	R\$ 19.762.641.243,10	R\$ 3.293.773.540,52
2022	40%	R\$ 11.480.967.038,79	R\$ 216.085.560,91	R\$ 22.745.848.516,67	R\$ 3.790.974.752,78
2023	45%	R\$ 13.003.610.385,39	R\$ 244.743.533,75	R\$ 25.762.477.237,03	R\$ 4.293.746.206,17
2024	50%	R\$ 14.541.993.193,03	R\$ 273.697.742,12	R\$ 28.810.288.643,94	R\$ 4.801.714.773,99
AIO 5 anos		R\$ 57.489.323.631,67	R\$1.082.017.978,21	R\$ 113.896.629.285,13	R\$ 18.982.771.547,52

Custo-efetividade

A análise de custo-efetividade favorece a intervenção ou a comparação?

- Eficácia do canaquinumabe equivalente ao tocilizumabe;
- Custo do tratamento mensal por paciente com canaquinumabe (SIASG): R\$ 36.763,57;
- Custo do tratamento mensal por paciente com tocilizumabe (SIASG): R\$1.632,36;
- Análise de custo-minimização: custo incremental de R\$ 421.574,52/ paciente-ano com a utilização de canaquinumabe.
- A análise econômica **favorece o tocilizumabe** para o tratamento de AIJS.



Equidade

Qual seria o impacto na equidade em saúde?

- Canaquinumabe está aprovado em bula para tratamento de AIJS;
- Provavelmente, população com melhores condições financeiras já tenham acesso ao tratamento;
- Medicamento não disponível no SUS. Para tratamento de AIJ sistêmica está disponível o tocilizumabe IV.

Aceitabilidade

A intervenção é aceitável às partes envolvidas?

- Provavelmente mais aceitável do que o tocilizumabe, uma vez que o canaquinumabe é subcutâneo enquanto o tocilizumabe é endovenoso.
- Reumatologistas pediátricos defendem a ideia de ter-se uma segunda opção de tratamento para aqueles não respondedores ao tocilizumabe.

Viabilidade de implementação

A intervenção é viável de ser implementada?

- O medicamento é facilmente disponível em farmácias e por ser de administração subcutânea pode ser entregue diretamente ao paciente para autoadministração.
- O medicamento só seria prescrito por especialista, na atenção secundária/ consulta com especialista e isso será uma potencial barreira.

6.8 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

Os sítios eletrônicos das agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais *National Institute for Health and Care excellence – NICE, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH, Scottish Medicine Consortium - SMC; Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - PBAC* da Austrália foram pesquisados quanto às recomendações acerca do canaquinumabe para AIJS.

O NICE relata ser incapaz de fazer uma recomendação sobre o uso do canaquinumabe para a artrite idiopática juvenil sistêmica, porque nenhuma apresentação de evidências foi solicitada pelo fabricante da tecnologia (25).

O CADTH recomendou, em junho de 2016, a incorporação do canaquinumabe para pacientes com artrite idiopática juvenil sistêmica maiores de 2 anos de idade e que seguisse os seguintes critérios e condições:

- Pacientes que tiveram resposta inadequada ou intolerância aos esteroides orais ou metotrexato;
- O tratamento deve ser descontinuado se não houver melhora após 15 dias de uso;



- Os custos do canaquinumabe não devem exceder aos custos do tocilizumabe;
- Pacientes devem estar sob os cuidados de um médico com experiência no tratamento da AIJ (26).

O SMC não recomenda o uso do canaquinumabe devido à ausência de submissão de solicitação de avaliação da incorporação deste produto para AIJ (27).

O PBAC recomendou, em março de 2015, o uso do canaquinumabe para o tratamento de artrite idiopática juvenil sistêmica em pacientes que atendem a determinados critérios com base no custo-minimização com tocilizumabe. O PBAC recomendou ainda a restrição da população de pacientes e tipos de prescritores assim como a do tocilizumabe (28).

6.9 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica. Utilizaram-se os termos “*juvenile idiopathic arthritis*”, “*juvenile rheumatoid arthritis*”, “*juvenile arthritis*”, “*JRA*”, “*childhood arthritis*” e “*juvenile chronic arthritis*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados os estudos de eficácia que testaram o medicamento que é objeto de análise desta demanda por incorporação: canaquinumabe. Da mesma forma, não se considerou o medicamento tofacitinibe, contemplado no PCDT da Artrite Reumatoide indicado para a condição clínica pesquisada.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foram detectadas **duas tecnologias** para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica (**Quadro 16**).

Quadro 16. Medicamentos potenciais para o tratamento da artrite idiopática juvenil sistêmica

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para artrite idiopática juvenil sistêmica
-------------------------	-------------------	----------------------	---------------------	---



Anakinra	Inibição de IL-1 α e IL-1 β	Subcutânea	• Fase 3 ^a	ANVISA Sem registro EMA Registrado (2018) FDA Sem registro Designação de droga órfã (2015)
Tofacitinibe	Inibição de JAK quinases	Oral	• Fase 3 ^b	ANVISA, EMA e FDA Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov.

Atualizado em: 11/7/2019.

Legenda: IL – interleucina; JAK – Janus Quinases.

^a O estudo está concluído;

^b O estudo está recrutando pacientes.



7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências científicas sobre o uso do canaquinumabe comparado ao tocilizumabe para o tratamento de AIJS incluídas neste PTC são baseadas em duas revisões sistemáticas e dois ECR. As revisões sistemáticas incluídas tiveram qualidade metodológica criticamente baixa, enquanto os ensaios clínicos randomizados e coortes retrospectivas apresentaram baixo risco de viés, sendo sua qualidade metodológica classificada como alta.

Dois revisões sistemáticas com meta-análise em rede avaliaram a eficácia do canaquinumabe comparado indiretamente ao tocilizumabe, quanto à resposta ACR 30. Em ambos os estudos, não foram verificadas diferenças significativas entre os tratamentos. No ensaio clínico pivotal do canaquinumabe, o medicamento teve eficácia superior ao placebo na obtenção de resposta ACR 30 (16). No estudo de extensão deste ensaio clínico, pouco mais da metade dos pacientes mantiveram esta resposta (17).

Quanto à inativação da doença, cerca de 31% dos pacientes apresentaram inativação da doença após retirada do canaquinumabe, com 12 a 32 semanas de uso (16). Quando comparado ao tocilizumabe, a proporção de pacientes que apresentou inativação da doença foi semelhante (42% vs. 45%, respectivamente) (20). A atividade da doença foi reduzida em 94% dos pacientes que utilizaram canaquinumabe após dois anos de tratamento em estudo de extensão (17).

Em meta-análise indireta, observou-se que pacientes em uso de canaquinumabe e tocilizumabe tiveram risco aumentado para a ocorrência de eventos adversos comparado ao placebo. Quando comparado ao tocilizumabe, observou-se que pacientes em uso de canaquinumabe apresentaram menor risco para desenvolver eventos adversos (19). Em estudo observacional retrospectivo, evidenciou-se que pacientes em uso de canaquinumabe tiveram menor frequência de eventos adversos quando comparados ao tocilizumabe (21).

Em ECR de fase III, foram identificados sete casos de MAS, sendo que três deles ocorreram no grupo placebo (16). Em estudo de extensão, foram observados 17 casos de MAS, e 10 ocorreram no grupo que recebeu canaquinumabe (17). Dentre os estudos observacionais, os resultados foram divergentes, sendo que em um deles verificou-se que maior número de pacientes do grupo canaquinumabe apresentou MAS (20), enquanto, no outro, o contrário foi observado (21).



Eventos infecciosos foram frequentes entre os pacientes que receberam canaquinumabe, sendo que de 30 a 55% dos pacientes que utilizaram o agente biológico apresentaram infecções no estudo pivotal do medicamento (16). Nos estudos observacionais, evidenciou-se maior frequência de eventos infecciosos no grupo que recebeu canaquinumabe comparado ao que recebeu tocilizumabe (20, 21).

Quando comparado ao tocilizumabe, o canaquinumabe apresentou perfil de eficácia equivalentes (18, 19). Deste modo, com base nos preços de compras federais nos últimos 12 meses (SIASG), provenientes do banco de preços em saúde, foi realizada análise de custo minimização comparando-se os dois medicamentos. Observou-se um custo incremental de R\$ 421.574,52/paciente-ano com a utilização do canaquinumabe.

Considerando-se a diversa prevalência de AIJS relatada, foram feitos quatro cenários para a análise de impacto orçamentário em 5 anos: um com a prevalência mínima, um com a prevalência máxima, um com a prevalência média da doença e outro considerando o relatório de prevalência de doenças raras, da Orphanet (23) a partir dos quais foram calculadas as frequências de indivíduos com AIJ sistêmica. O impacto em cinco anos variou de R\$ 1.082.017.978,21 a R\$ 113.896.629.285,13 bilhões de reais.

Contudo, ressalta-se que não foram avaliadas as diferenças de adesão dos pacientes aos tratamentos, mas como o canaquinumabe trata-se de um medicamento subcutâneo, enquanto a administração do tocilizumabe é endovenosa, pressupõe-se que os pacientes em uso do canaquinumabe possam ter uma maior adesão ao tratamento. Destaca-se também que as agências de incorporação do Canadá e Austrália incorporaram o canaquinumabe para o tratamento de AIJ sistêmica com restrição de uso e mediante negociação de preço. Da mesma forma, o *guideline* de 2013 da *American College of Rheumatology* recomenda o uso do canaquinumabe para pacientes com AIJ sistêmica, na última linha de tratamento, juntamente com os inibidores de IL-6 (tocilizumabe). Dessa forma, caso o paciente tenha falha terapêutica com tocilizumabe, na mesma linha, o canaquinumabe poderia ser considerado como alternativa terapêutica (4), desde que houvesse a expectativa de implementação, com aumento de adesão, e negociação de preço.



8. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a Conitec, em sua 80ª reunião ordinária, no dia 07 de agosto de 2019, recomendou a não incorporação no SUS do canaquinumabe para o tratamento da Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica. Além da ausência de superioridade do canaquinumabe, comparado com o Tocilizumabe, medicamento já disponível no SUS para esta condição clínica, o custo mensal do tratamento por paciente é muito superior (22 vezes maior), sem contrapartida de eficácia.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.



REFERÊNCIAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência TeIEdCeTBD. DIRETRIZES METODOLÓGICAS. Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. . Brasília – DF. 2014.
2. Ravelli A, Martini A. Juvenile idiopathic arthritis. *Lancet*. 2007;369(9563):767-78.
3. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. 2004;31(2):390-2.
4. © 2013 ACoR. Arthritis & Rheumatism. An Official Journal of the American College of Rheumatology. ARTHRITIS & RHEUMATISM. 2013;65(10):2499–512.
5. Manners PJ BC. Worldwide prevalence of juvenile arthritis why does it vary so much? *J Rheumatol*. 2002; 29(7):1520– 30.
6. Saúde BMD. PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. 2017.
7. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemain F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2014;81(2):112-7.
8. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006;20(2):279-300.
9. Buoncompagni A LA, Sala I, Ravelli A. The paradox of macrophage activation syndrome triggered by biologic medications. *Pediatr Rheumatol Online J* 2005. 2005;3:70–3.
10. Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(2):121-3.
11. Novartis. Ic. Av. Prof. Vicente Rao, 90 São Paulo - SP. Disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>.
12. Ringold S A-HST, Beukelman T, et al. . 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis care & research*. © 2019, American College of Rheumatology;Vol. 71(No. 6):717-34.
13. JPT H SG. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. . The Cochrane Collaboration 2011.
14. Wells G SB, O'Connell J, Robertson J, et al. . The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analysis. . 2011.
15. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
16. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat N, Horneff G, et al. Two randomized trials of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(25):2396-406.
17. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(12):1710-9.
18. Otten MH, Anink J, Spronk S, Van Suijlekom-Smit LWA. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: A systematic review using indirect comparisons. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1806-12.
19. Tarp S, Amarilyo G, Foeldvari I, Christensen R, Woo JM, Cohen N, et al. Efficacy and safety of biological agents for systemic juvenile idiopathic arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74:391-2.
20. Woerner A, Uettwiller F, Melki I, Mouy R, Wouters C, Bader-Meunier B, et al. Biological treatment in systemic juvenile idiopathic arthritis: achievement of inactive disease or clinical remission on a first, second or third biological agent. *RMD open*. 2015;1(1):e000036.
21. Cabrera N, Lega JC, Kassai B, Wouters C, Kondi A, Cannizzaro E, et al. Safety of biological agents in paediatric rheumatic diseases: A real-life multicenter retrospective study using the JIRcohort database. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme*. 2018.



22. De Benedetti F, Brunner HI, Ruperto N, Kenwright A, Wright S, Calvo I, et al. Randomized trial of tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis. *The New England journal of medicine*. 2012;367(25):2385-95.
23. Series OR. Prevalence and incidence of rare diseases: Bibliographic data Prevalence, incidence or number of published cases listed by diseases (in alphabetical order). *Rare Diseases Colletion*. Jan 2019;1:1-75.
24. Otten MH, Anink J, Spronk S, van Suijlekom-Smit LW. Efficacy of biological agents in juvenile idiopathic arthritis: a systematic review using indirect comparisons. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1806-12.
25. NICE. NifHaCe. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta302/documents/juvenile-idiopathic-arthritis-systemic-canakinumab-terminated-appraisal-appendix-a-ge-decision-paper-march-20152>. . 2015.
26. CADTH. CAfDaTiH. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0463_complete_llaris_sJIA_June_21_16_e.pdf. 2016.
27. SMC. SMC-. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/canakinumab-llaris-nonsubmission-92613/>. 2013.
28. PBAC. PBAC-. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/canakinumab-psd-november-2017>. 2017.