



i
informe

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

#03

**MEDICAMENTOS EM FASE DE
PESQUISA E DESENVOLVIMENTO
PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE
IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)**

MEDICAMENTOS EM FASE DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

SUPERVISÃO

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS – MINISTÉRIO DA SAÚDE
CLEMENTINA CORAH LUCAS PRADO – MINISTÉRIO DA SAÚDE
TACILA PIRES MEGA – MINISTÉRIO DA SAÚDE

REVISÃO TÉCNICA

POLLYANNA TERESA CIRILO GOMES – DGITIS/SCTIE/MS
THÁIS CONCEIÇÃO BORGES – DGITIS/SCTIE/MS

ELABORAÇÃO

HALITON ALVES DE OLIVEIRA JUNIOR – HAOC
JESSICA YUMI MATUOKA – HAOC
MARIANA MICHEL BARBOSA – HAOC

PROJETO GRÁFICO

BRUNA CAROLINE DE ABREU PEREIRA – DGITIS/SCTIE/MS
LEONARD LEMOS GALVÃO - DGITIS/SCTIE/MS

COMITÊ EDITORIAL

ALEXANDRE LEMGRUBER – OPAS/OMS
ALINE DO NASCIMENTO – NATS/INCA
AUGUSTO AFONSO GUERRA JUNIOR – CCATES/UFMG
DANIEL SAVIGNON MARINHO – CDTS/FIOCRUZ
ERIKA ARAGÃO – PECS/ISC/UFBA
EVELINDA MARRAMON TRINDADE – NATS – HC/FMUSP
JORGE OTÁVIO MAIA BARRETO – EFG/FIOCRUZ
MARISA DA SILVA SANTOS – NATS/INC
MAURÍCIO GOMES PEREIRA – FS/UNB
PATRÍCIA MEDEIROS DE SOUSA – FAR/UNB
ROSIMARY TEREZINHA DE ALMEIDA – COPPE/UFRJ

REVISÃO DE TEXTO E EDITORAÇÃO

ÁVILA TEIXEIRA VIDAL – ANS
LAYS PIRES MARRA – DGITIS/SCTIE/MS

CONTATOS TEL.:

(61) 3315-3502
E-MAIL: MHT.CONITEC@SAUDE.GOV.BR
SITE: [HTTP://CONITEC.GOV.BR](http://CONITEC.GOV.BR)

OS 0054/2020

MEDICAMENTOS EM FASE DE PESQUISA E DESENVOLVIMENTO PARA O TRATAMENTO DA ARTRITE IDIOPÁTICA JUVENIL (AIJ)

Apresentação

Este documento foi elaborado com a finalidade de identificar tecnologias novas e emergentes para o tratamento da artrite idiopática juvenil (AIJ).

Esclarece-se que este material não é um guia de prática clínica e não representa posicionamento favorável ou desfavorável do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde analisadas.

A Doença

A artrite idiopática juvenil é a doença reumática crônica mais comum na infância (1). Caracteriza-se por um conjunto heterogêneo de condições clínicas que ocorre antes dos 16 anos de idade e tem duração de pelo menos seis semanas. A AIJ tem frequência variável de acordo com a região geográfica ou etnia. A incidência geral estimada é de 1-22 novos casos a cada 100 mil indivíduos e a prevalência é de 7-150 casos a cada 100 mil indivíduos (1). Os dados epidemiológicos sobre frequência da doença no Brasil são escassos. De acordo com um estudo realizado no município de São Paulo, realizado com 6 a 12 anos de idade, a prevalência de AIJ foi de 0,34 a cada 1.000 crianças (2).

A AIJ se subdivide em sete categorias de acordo com os critérios de classificação da *International League of Associations for Rheumatology* (ILAR): AIJ sistêmica, oligoartrite, poliartrite com fator reumatoide positivo ou negativo, artrite psoriásica, artrite associada à entesite e artrite indiferenciada, que apresentam manifestações clínicas distintas (**Tabela 1**) (1, 3).

Tabela 1. Subtipos de artrite idiopática juvenil e respectivas manifestações clínicas

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: Petty e colaboradores, 2004 (4).

Tratamento

Atualmente, o tratamento não medicamentoso baseia-se na educação do paciente e de sua família, associado a apoio psicológico, fisioterapia e terapia ocupacional. O tratamento medicamentoso envolve a prescrição de glicocorticoides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) sintéticos e biológicos e imunossupressores (5). A versão mais recente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas^a para a classificação, diagnóstico e tratamento da AIJ no SUS foi publicada pela Portaria Conjunta SAES/SCTIE n 5 de 16/03/2020. (informação atualizada neste documento em 28/07/2020^b).

^a Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam garantir o melhor cuidado à saúde do paciente ou usuário do SUS. São os documentos oficiais do Ministério da Saúde que estabelecem como devem ser feitos o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento do paciente com determinada doença, incluindo informações sobre medicamentos, exames e demais terapias, baseados em informações confiáveis e de qualidade científica. Eles são utilizados por profissionais de saúde e gestores do sistema de saúde.

^b Ministério da Saúde. Portaria Conjunta SAES/SCTIE n 5 de 16 de março de 2020. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PortariaConjunta_05_PCDT_ArtriteReumatoideJuvenil_2020.pdf

Estratégia de busca

Para localizar os medicamentos em fase de pesquisa clínica para a AIJ, foram consultados o sítio eletrônico do ClinicalTrials.gov e a base de dados Cortellis™, da Clarivate Analytics, utilizando-se os termos “*Juvenile Idiopathic Arthritis*”. Consideraram-se tecnologias a partir de fase III de pesquisa clínica, testadas em pacientes com AIJ e sem registro no Brasil (tecnologias novas).

Em seguida, utilizando-se os códigos de registro dos estudos clínicos no ClinicalTrials.gov, dos medicamentos identificados na primeira etapa da pesquisa, foram consultadas as bases de dados MEDLINE via PubMed, Lilacs via Bireme e Embase a fim de localizar os resultados publicados dos estudos clínicos. Além disso, também foi realizada uma busca complementar por resultados desses estudos publicados em anais de congressos científicos. Para todas as bases, foram utilizados apenas termos referentes à tecnologia, tais como: “anakinra”, “Kineret”, “baricitinib”, “Olumia”, “certolizumab pegol”, “Cimzia”, “golimumab”, “Simponi”, “tofacitinib”, “Xeljanz” e “*Juvenile Idiopathic Arthritis*”, sem a utilização de desfechos ou população, no intuito de aumentar a sensibilidade da busca inicial.

Por fim, com o objetivo de complementar as informações, foram consultados os sítios eletrônicos das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *Food and Drug Administration* (FDA).

A seguir, apresentar-se-á uma síntese das evidências científicas das tecnologias identificadas - certolizumabe pegol, golimumabe, baricitinibe, tofacitinibe e anakinra - organizadas de acordo com o mecanismo de ação no qual se baseiam: a. antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α); b. inibidor da Janus Quinase (JAK) e; c. antagonista do receptor de Interleucina-1 (IL-1).

Medicamentos em Fase de Pesquisa Clínica

A. Antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

1. Certolizumabe Pegol (Cimzia[®])

O certolizumabe pegol é um anticorpo monoclonal inibidor de TNF α peguilado, ou seja, passou por processo de modificação de moléculas biológicas por meio de conjugação química covalente com 2 moléculas de polietilenoglicol. Este é um polímero imunogênico e hidrofóbico, que permite que o medicamento seja depositado preferencialmente em tecidos inflamados. O certolizumabe pegol tem indicações registradas na ANVISA para artrite reumatoide, artrite psoriática, doença de Crohn, espondilite axial e psoríase em placas (6).

O estudo **NCT01550003** (PASCAL) de fase III, aberto, multicêntrico, teve como objetivo avaliar a farmacocinética, eficácia e segurança do certolizumabe pegol. Participaram do estudo 163 pacientes com idades entre 2 e 17 anos com AIJ poli articular ativa moderada a grave. Os desfechos primários foram a concentração plasmática de certolizumabe pegol, a porcentagem de indivíduos com anticorpos anti-certolizumabe pegol positivos com 16, 48 e 248 semanas e a porcentagem de indivíduos com pelo menos um evento adverso com 16, 56 e 248 semanas. O estudo teve início em março de 2012 e, atualmente, seu recrutamento está completo. O término deste estudo está previsto para julho de 2021.

Esse estudo teve publicação de resultados parciais em forma de resumo nos anais do 2016 ACR/ARHP *Annual Meeting*^e. Foram apresentados resultados relativos à farmacocinética, eficácia, e segurança do certolizumabe pegol associado ao metotrexato (7). Na análise, 78 pacientes receberam certolizumabe pegol de acordo com superfície corpórea, que teve que ser reajustada para 50% da dose inicial após ser observado em análise interina que as concentrações plasmáticas estavam superiores aos níveis-alvo. Os demais pacientes (n=85) que foram incluídos posteriormente, iniciaram o estudo recebendo a dose reduzida (7).

Após 12 semanas de tratamento, foram identificados anticorpos para o medicamento, aparentemente sem interferência em sua eficácia (15,4% para o grupo que chegou a receber dose completa e 28,2% para o grupo que recebeu apenas a dose reduzida) (7).

^e ACR/ARHP *Annual Meeting* é um congresso de reumatologia direcionado a médicos, profissionais de saúde e cientistas que tratam ou pesquisam doenças reumáticas e musculoesqueléticas.

Na semana 16, a resposta ACR^d 30 foi semelhante entre os grupos, identificada em cerca de 80% dos pacientes. A inativação da doença foi observada em 2,6% dos pacientes que chegaram a receber a dose completa e 9,4% dos pacientes que receberam apenas a dose reduzida. Houve manutenção da eficácia clínica até a semana 24 (7).

O perfil de segurança foi semelhante entre os grupos, sendo os eventos adversos mais comuns as infecções. Foram relatados dois óbitos durante as 24 semanas, sendo um por causas externas e um relacionado ao tratamento (tuberculose hepática associada a sepse) (7).

2. Golimumabe (Simponi[®])

O golimumabe é um anticorpo monoclonal humano produzido a partir da tecnologia de DNA recombinante. Seu mecanismo de ação compreende à ligação com TNF- α , o que o impede de se ligar aos seus receptores, reduzindo a inflamação. Este bloqueio do TNF- α pode também reduzir a capacidade do sistema imunológico em combater infecções. O golimumabe tem indicação registrada na ANVISA para: artrite reumatoide, artrite psoriásica e espondilite axial, todas em adultos (8).

No ClinicalTrials.gov foram localizados os ensaios clínicos de fase III **NCT01230827** (GO-KIDS) e o **NCT02277444** (GO-VIVA). O estudo GO-VIVA está em andamento, será aberto, multicêntrico de braço único, tem como objetivo avaliar a farmacocinética, a eficácia e segurança do golimumabe intravenoso associado ao metotrexato em pacientes com AIJ poliarticular. Este estudo terá três fases, os desfechos primários serão a concentração sérica de golimumabe na semana 28 e a área sob a curva na semana 52. O estudo teve início em 17 de dezembro de 2014, ainda não está recrutando participantes e o término está previsto para 21 de janeiro de 2023.

O estudo **NCT01230827** é um ECR de fase III, de retirada, que teve como objetivo avaliar a segurança, farmacocinética e eficácia do golimumabe subcutâneo (SC) no tratamento da AIJ poliarticular em crianças de 2 a 17 anos (9).

A análise ocorreu em três partes: a parte 1 foi aberta, em que todos os 173 pacientes incluídos receberam golimumabe SC conforme área de superfície corpórea, a cada 4 semanas e metotrexato semanalmente por 16 semanas. Os 154 pacientes que apresentaram respostas ACR30 e que continuaram o tratamento,

^d ACR: critérios de classificação estabelecidos pela *American College of Rheumatology* em 1987.

participaram da próxima parte do estudo; a parte 2 foi randomizada e duplo-cega, em que os pacientes foram alocados (1:1) para receber golimumabe SC (n=78) ou placebo (n=74), a cada 4 semanas por 36 semanas. Nessa parte, o desfecho primário de eficácia foi a ocorrência de exacerbações da doença e os desfechos secundários foram respostas ACR 30/50/70/90, remissão clínica, farmacocinética e segurança; A parte 3 foi a fase de extensão em que 145 pacientes continuaram recebendo golimumabe e eventos de segurança foram avaliados até 96 meses. Ao final da parte 3, 25 pacientes haviam descontinuado o tratamento e os 120 restantes tiveram o tratamento interrompido por decisão dos investigadores (9).

Na parte 1 do estudo, 89% apresentaram resposta ACR30, 79,2% apresentaram resposta ARC50, 65,9% apresentaram resposta ACR70 e 36,4% apresentaram resposta ACR90. Cerca de 35% dos pacientes tiveram a doença inativada nesta fase (9).

Na parte 2, até a 48ª semana, o desfecho primário não foi atingido. A proporção de pacientes com exacerbação da doença e o tempo para este evento foram semelhantes entre os grupos. O desfecho de remissão clínica foi semelhante em ambos os grupos, golimumabe e placebo (**Tabela 2**) (9).

Na parte 3 do estudo, após 96 semanas de tratamento, não houve diferenças significativas na proporção de pacientes que tiveram inativação da doença ou que atingiram remissão clínica quando comparadas por grupo de randomização (**Tabela 2**) (9).

Tabela 2. Comparação entre golimumabe e placebo por desfecho.

DESFECHO	GOLIMUMABE	PLACEBO	VALOR DE P
Episódios de exacerbação da doença	48 semanas: 41%	48 semanas: 47,4%	48 semanas: 0,410
Tempo para exacerbação	108,4 semanas	95,6 semanas	NA
Inativação da doença	96 semanas: 47,8%	96 semanas: 42,2%	0,119
Remissão da doença	48 semanas: 12,8% 96 semanas: 44,9%	48 semanas: 11,8% 96 semanas: 43,4%	48 semanas: 0,848 96 semanas: NA

Fonte: Brunner e colaboradores, 2018 (12).

Quanto à segurança, 160 pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso e 39 apresentaram eventos adversos graves. Os eventos adversos mais comuns foram infecções, alterações gastrointestinais, alterações musculoesqueléticas e febre (**Tabela 3**). A descontinuação do tratamento foi necessária em 21 casos de eventos adversos graves. A frequência de eventos adversos, na parte 2, foi semelhante entre os grupos, por tipo de exposição. Dentre os pacientes que participaram da parte 2 (randomizada e duplo-cega), 46,8% desenvolveram anticorpos para golimumabe, aparentemente sem ter impacto sobre sua eficácia clínica (9).

Tabela 3. Eventos adversos comuns observados no estudo.

EVENTOS ADVERSOS (EA)	NÚMERO DE EVENTOS
EA leves a moderados	
Infecções	135
Reações gastrointestinais (diarreia, náusea, vômito e dor abdominal)	73
Alterações musculoesqueléticas	63
Febre	24
EA graves	
Alterações musculoesqueléticas	21
Infecções	11
Reações gastrointestinais (constipação)	3
Necessidade de descontinuação da terapia devido a EA	21

Fonte: Brunner e colaboradores, 2018 (12).

B. Inibidor da Janus Quinase (JAK)

1. Baricitinibe (Olumiant®)

O baricitinibe é um inibidor da janus quinase (JAK), a enzima que está envolvida na formação e maturação de células sanguíneas, na inflamação e na função imunológica (10). Sua ação consiste em reduzir a fosforilação e ativação de transdutores de sinal e ativadores da transcrição, que ativam a expressão do gene dentro da célula que estão envolvidas na hematopoese, na inflamação e na função imunológica. O baricitinibe possui registro na Anvisa para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide (10).

No ClinicalTrials.gov foram localizados dois estudos em andamento, o **NCT03773978** (JUVE-BASIS) e o **NCT03773965** (JUVE-X).

O estudo **NCT03773978** de fase III, randomizado, multicêntrico, controlado por placebo e de retirada, com duração prevista de 44 semanas, tem como objetivo avaliar a efetividade e segurança do baricitinibe oral em crianças de 2 a 18 anos diagnosticados com AIJ. O desfecho primário desse estudo é o tempo para exacerbação da doença. Atualmente, está em fase de recrutamento de participantes, com término previsto para 21 de agosto de 2021.

O estudo **NCT03773965** de fase III, randomizado, aberto e multicêntrico, tem como objetivo avaliar a eficácia e segurança a longo prazo do baricitinibe oral em pacientes com idade de 1 a 18 anos diagnosticados com AIJ, que completarão o estudo **NCT03773978**. O desfecho a ser analisado será número de pacientes com um ou mais eventos adversos graves e que descontinuaram o tratamento em um período de até 5 anos. Atualmente esse estudo está em fase de recrutamento com término previsto para dezembro de 2027.

2. Tofacitinibe (Xeljanz®)

O tofacitinibe é um inibidor da ação de mediadores químicos na formação de leucócitos das enzimas JAKs, modulando a resposta imunológica. Além disso, há atenuação da atividade de mediadores químicos responsáveis pela resposta inflamatória (11). Esse medicamento apresenta um alto grau de seletividade contra outras quinases no genoma humano. A inibição de JAK1 e JAK3 por tofacitinibe bloqueia a sinalização por meio dos receptores que contêm cadeia gama comum para diversas citocinas, incluindo a IL-2, -4, -7, -9, -15, e -21. Essas citocinas são essenciais para a ativação, proliferação e função de linfócitos e a inibição de sua sinalização pode, dessa forma, resultar na modulação de múltiplos aspectos da resposta imunológica. Além disso, a inibição de JAK1 resultará na atenuação da sinalização por citocinas pró-inflamatórias adicionais, tais como IL-6 e interferonas tipo I. Em exposições maiores, a inibição da sinalização de eritropoietina poderia ocorrer por meio da inibição da sinalização da JAK2. O tofacitinibe possui registro na Anvisa para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide, artrite psoriásica e colite ulcerativa (11).

No ClinicalTrials.gov foram localizados três estudos em andamento, o **NCT01500551**, **NCT02592434** e **NCT03000439**.

O estudo **NCT01500551** é um ensaio clínico randomizado de fase II/III, aberto, que tem como objetivo avaliar a segurança e tolerabilidade a longo prazo do tofacitinibe, em pacientes que tenham participado de estudos anteriores com este medicamento. Com seguimento previsto para 8 anos, terá como desfechos a avaliação da atividade da doença, o número de articulações com artrite ativa e com limitação de movimento, o índice de inflamação, a avaliação dos pais quanto à funcionalidade, dor decorrente de artrite e bem-estar geral, ausência de febre, entre outros. O estudo teve início em 18 de março de 2013 e está, atualmente, em fase de recrutamento, sendo esperado que 340 pacientes sejam incluídos. Seu término está previsto para 31 de março de 2021.

O estudo **NCT02592434** é um ensaio clínico randomizado de fase III, paralelo, controlado com placebo, com duração prevista de 44 semanas, que tem como objetivo avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade do tofacitinibe em pacientes pediátricos com AIJ. Os desfechos avaliados serão: ocorrência de exacerbação de doença, tempo para exacerbação, resposta em ACR 30, JADAS^e (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*) e CHAQ^f (*Childhood Health Assessment Questionnaire*), ocorrência de uveíte, entre

^e *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*: ferramenta que avalia a atividade da doença artrite idiopática juvenil com quatro critérios avaliação global do médico da atividade da doença, avaliação global do bem-estar dos pais / pacientes, contagem ativa das articulações e taxa de sedimentação de eritrócitos.

^f *Childhood Health Assessment Questionnaire*: questionário composto por 30 questões que avalia a atividade da doença.



outros. Este estudo está atualmente em fase de recrutamento. Teve início em 10 de Junho de 2016, com término previsto para 21 de maio de 2019.

Por fim, o estudo **NCT03000439** é um ensaio clínico randomizado de fase III, que será realizado em duas fases: 1) Aberta, em que todos os pacientes receberão tofacitinibe e 2) Duplo-cego, em que os pacientes que responderem à fase inicial serão randomizados para receber tofacitinibe ou placebo em razão de 1:1. Nessa fase, o desfecho primário será o tempo para exacerbação da AIJ sistêmica e chegará ao seu final quando ocorrerem 31 episódios de exacerbação. O estudo teve início em 10 de maio de 2018, com término previsto para 18 de julho de 2023. Está atualmente na fase de recrutamento de participantes.

C. Antagonista do receptor de Interleucina-1

1. Anakinra (Kineret®)

O anakinra é um agente biológico antagonista do receptor de Interleucina-1, que é um mediador químico responsável por alguns mecanismos do processo inflamatório (12). O mecanismo de ação do anakinra consiste em neutralizar a atividade biológica da interleucina-1 α (IL-1 α) e da interleucina-1 β (IL-1 β) inibindo, por competição, a sua ligação ao receptor tipo I da interleucina-1 (IL-1RI). A interleucina-1 (IL-1) é uma citocina pró-inflamatória fundamental na mediação de muitas respostas celulares, incluindo aquelas que são importantes na inflamação sinovial. O anakinra é indicado pelo FDA e EMA para o tratamento de pacientes adultos com artrite reumatoide e não possui registro para a comercialização no Brasil (13).

No *ClinicalTrials.gov* foram localizados dois estudos: **NCT00339157** (ANAJIS) e **NCT03265132** (anaSTILLS).

O **NCT00339157** foi um estudo multicêntrico dividido em duas fases, sendo a primeira randomizada e duplo cega, que comparou a eficácia e segurança em 24 participantes, portadores de artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS), que receberam um mês de tratamento com anakinra ou placebo, enquanto a segunda fase foi um acompanhamento aberto, no qual todos os participantes receberam anakinra por 12 meses (14).

O desfecho primário analisado na primeira fase desse estudo foi o ACR30 modificado, definido pelos autores como: alcance do ACR30, ausência de febre[§] relacionada à doença e redução de 50% no PCR. Os resultados apontaram que, na primeira parte deste estudo, um número estatisticamente maior de participantes que receberam anakinra apresentaram ACR30 modificado, comparado aos participantes que receberam placebo (67% vs. 8%, valor de $p = 0,003$).

Ademais, os participantes que receberam anakinra na primeira fase desse estudo também apresentaram maiores reduções, estatisticamente significantes das médias de PCR (-71 vs. -16, $p=0,001$), taxa de sedimentação de eritrócitos (-64 vs. -18, $p=0,002$), amiloide sérica A (-70 vs. -2, $p<0,001$), número de articulações com doença ativa (-46 vs. -18, $p=0,040$) e avaliação médica da atividade da doença (-63 vs. -20, $p=0,002$), comparado ao placebo. Contudo, não houve diferenças estatisticamente signi-

[§] Febre relacionada à doença: Febre maior que 38° por mais de oito dias (14).



ficantes entre o grupo intervenção e placebo para os desfechos de número de articulações com limitação de movimento, questionário CHAD, avaliação global do paciente ou cuidador e avaliação da dor pelo paciente ou cuidador (14).

Quanto à segurança, na primeira fase desse estudo, quatorze e treze eventos adversos foram reportados pelos participantes que receberam anakinra e placebo, respectivamente. Porém, nenhum evento adverso grave foi relatado nesta primeira fase. Já na fase aberta, seis participantes desenvolveram eventos adversos graves (quatro infecções, um colapso vertebral e um diagnóstico de Doença de Crohn), sendo que dois destes descontinuaram o tratamento com anakinra. Outros quatro participantes também descontinuaram o tratamento com o medicamento devido à falta de eficácia (2 participantes) e exacerbação da doença (2 participantes) (14).

Foi realizada também uma análise do perfil de expressão gênica em 21 participantes com AIJS e 21 controles, no início do estudo e após seis meses de seguimento. Essa análise revelou que um conjunto de genes que estavam desregulados no início foram revertidos em valores normais nos pacientes que utilizaram anakinra (14).

O **NCT03265132** é um estudo de fase III, duplo-cego, com duração prevista de 12 semanas, cujo comparador será o placebo. O objetivo é demonstrar a eficácia e avaliar a segurança, farmacocinética e imunogenicidade do anakinra em pacientes com AIJ e com doença de Still de início na vida adulta. Serão testadas duas doses do medicamento, com avaliação do desfecho de eficácia em duas semanas e dos desfechos de segurança em quatro meses. O estudo está ativo e já recrutou os pacientes. Teve início em 26 de setembro de 2017 e o término está previsto para 31 de dezembro de 2019.

Conclusões

Dentre as cinco tecnologias abordadas neste estudo de MHT, nenhuma está registrada no Brasil para AIJ e apenas três apresentam dados preliminares quanto à sua eficácia e segurança (anakinra, golimumabe e certolizumabe pegol). Os estudos que avaliaram o tofacitinibe e baricitinibe ainda estão em andamento e não foram encontrados resultados publicados.

O anakinra, comparado ao placebo, esteve associado a maior frequência de resposta ACR 30, com redução do número de articulações acometidas no primeiro mês de tratamento, embora tenha sido associado à ocorrência de episódios infecciosos graves. O estudo apresentou amostra pequena (24 participantes) e o tempo da fase duplo-cega foi de apenas um mês, insuficiente para determinar características de pacientes que poderiam prever a resposta ao tratamento. Além disso, 41,7% dos pacientes descontinuaram o tratamento ou apresentaram eventos adversos graves durante a segunda fase do estudo. As razões para descontinuidade do anakinra foram a ocorrência de eventos adversos (33,3%), percepção de falta de eficácia (33,3%) e por exacerbação da doença (33,3%) (14).

O certolizumabe pegol resultou em resposta ACR30 na maioria dos participantes em 16 semanas de uso e na inativação da doença em 2,6% a 9,4% dos pacientes após 24 semanas. Deve-se ressaltar que foi necessário reajuste de dose ao longo do estudo devido a concentrações plasmáticas superiores às planejadas com a dose inicial proposta. O uso de certolizumabe pegol pode estar associado a maior risco de linfoma ou outras neoplasias malignas em crianças e adolescentes e de infecções oportunistas (7).

O golimumabe esteve associado a maior proporção de pacientes com resposta ACR30 e inativação da doença em 6 semanas quando comparado ao placebo. Entretanto, não houve diferença entre os grupos quanto à remissão clínica, além de estar relacionado a maior risco para infecções graves (9).

De modo geral, anakinra, certolizumabe pegol e golimumabe foram mais eficazes quando comparadas ao placebo, entretanto, estiveram associados a maior risco de infecções graves e oportunistas. Deve-se ressaltar que os estudos para estes medicamentos ainda são incipientes e, para todas as tecnologias consideradas neste MHT, existem estudos em andamento para avaliar sua segurança e eficácia.

Referências

- 1 - Barut K, Adrovic A, Sahin S, Kasapcopur O. Juvenile Idiopathic Arthritis. Balkan medical journal. 2017;34(2):90-101.
- 2 - Yamashita E TM, 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. 2013;53(6):542-5.
- 3 - Giancane G CA, Lanni S, Davi S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis: Diagnosis and Treatment. Rheumatol Ther. 2016;3(2):187-207.
- 4 - Petty RE ST, 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.
- 5 - Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 15, de 11 de dezembro de 2017. In: DGITS, editor.: Ministério da Saúde; 2017.
- 6 - Cimzia®. Resp Tec.: Tânia Regina S. Bacci CRF-SP: 23.642. São Paulo: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG – Eisenbahnstrasse – Langenargen - Alemanha e UCB Pharma S.A – Chemin du Foriest – Braine-l’ Alleud – Bélgica; 2019.
- 7 - Brunner H RN, Keltsev V, Alexeeva E, Abud-Mendoza C, Schmeling H, Maldonado-Velázquez MR, Rubio-Pérez N, Stanislav M, Chasnyk V, Brown D, Henrickson M, Kingsbury D, Rabinovich CE, Zeft A, Silverman E, Wang M, Charlton P, Lledo-Garcia R, Shaughnessy L, Lovell DJ, Martini A, editor A Multi-Center, Open-Label Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Children and Adolescents with Moderately to Severely Active Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis: Week 24 Results. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting; 2016 September 28, 2016; Washington, DC.
- 8 - Simponi®. Farm. Resp.: Marcos R. Pereira – CRF/SP nº 12.304. São Paulo: Cilag AG, Schaffhausen - Suíça; 2018.

- 9 - Brunner HI RN, Tzaribachev N, Horneff G, Chasnyk VG, Panaviene V, Abud-Mendoza C, Reiff A, Alexeeva E, Rubio-Pérez N, Keltsev V, Kingsbury DJ, Velázquez MRM, Nikishina I, Silverman ED, Joos R, Smolewska E, Bandeira M, Minden K, van Royen-Kerkhof A, Emminger W, Foeldvari I, Lauwerys BR, Sztajn bok F, Gilmer KE, Xu Z, Leu JH, Kim L, Lamberth SL, Loza MJ, Lovell DJ, Martini A. Subcutaneous golimumab for children with active polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results of a multicentre, double-blind, randomised withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;7:21–9.
- 10 - Olumiant®. Farm. Resp.: Márcia A. Preda – CRF-SP nº 19189. São Paulo: Lilly Del Caribe, Inc. – Carolina – Porto Rico e LILLY S.A. – Alcobendas – Espanha e Eli Lilly do Brasil Ltda; 2018.
- 11 - Xeljanz®. Farm. Resp.: Adriana L. N. Heloany – CRF-SP Nº 21250. São Paulo: Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH - Betriebsstätte Freiburg - Alemanha; 2019.
- 12 - European Union. Kineret. Resumo das características do medicamento. 2018 [cited 2019 04-02]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_en.pdf.
- 13 - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil). Consultas - Medicamentos 2019 [Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>].
- 14 - Quartier P AF, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, Bossuyt X, Boutten A, Bienvenu J, Duquesne A, Richer O, Chaussabel D, Mogenet A, Banchereau J, Treluyer JM, Landais P, Pascual V. A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis (ANAJIS trial). *Ann Rheum Dis.* 2011;70:747-54.



i
informe

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL