

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

ILARIS (CANACINUMAB)

Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome periódica associada ao recetor do fator de necrose tumoral (TNF) (TRAPS).

Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome hiperimmunoglobulina D (HIDS) / deficiência de mevalonato quinase (MKD).

Ilaris é indicado para o tratamento da Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF). Ilaris deverá ser administrado em combinação com colquicina, se apropriado.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

01/04/2024

Ilaris (Canacinumab)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 21/03/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Canacinumab

Nome do medicamento: Ilaris

Apresentações: *Frasco para injetáveis - 1 unidade, Pó para solução injetável, 150 mg, n.º registo 5252457; Frasco para injetáveis - 1 unidade - 1 ml, Solução injetável, 150 mg/ml, n.º registo 5719620.*

Titular da AIM:

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Ilaris (Canacinumab) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento de nas seguintes indicações terapêuticas:

Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome periódica associada ao recetor do fator de necrose tumoral (TNF) (TRAPS); Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome hiperimmunoglobulina D (HIDS) / deficiência de mevalonato quinase (MKD); Ilaris é indicado para o tratamento da Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF). Ilaris deverá ser administrado em combinação com colquicina, se apropriado.

Foi concluída sugestão de valor terapêutico acrescentado não quantificável face ao comparador melhores cuidados de suporte.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

No âmbito da avaliação económica do medicamento Ilaris (Canacinumab) procedeu-se à avaliação de um estudo-consequência para avaliar os custos e benefícios face ao comparador selecionado na avaliação Farmacoterapêutica. Dessa análise, foi considerado que o medicamento não é custo-efetivo no contexto Português, pelo que se prosseguiu para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

As síndromes periódicas são um grupo de doenças muito raras onde se inclui a Febre Mediterrânea Familiar (FMF), a Síndrome Hiper IgD/deficiência de mavelonato cinase (HIDS/MKD) e a Síndrome Periódica Associada ao Recetor do TNF (TRAPS). Mutações genéticas foram identificadas em relação com cada uma destas patologias.

As síndromes periódicas têm em comum surtos inflamatórios recorrentes, causados pela ativação anormal do sistema imunitário inato.

A frequência, gravidade e duração dos surtos é variável, podendo ser de algumas horas até várias semanas.

Para além da febre e elevação de parâmetros inflamatórios tais como velocidade de sedimentação (VS), proteína C reativa (PCR) ou amiloide A sérico (SAA), os doentes podem apresentar artralguas, mialgias, *rashes*, serosite, manifestações oculares ou outras manifestações clínicas, conforme o defeito genético subjacente.

A inflamação persistente pode levar a complicações tardias, nomeadamente a amiloidose secundária, tendo mesmo descritos casos de Síndrome Nefrótica por deposição amilóide na segunda década de vida. O objetivo do tratamento é reduzir/abolir o número de surtos e controlar a inflamação¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O canacinumab é um anticorpo monoclonal humanizado, anticorpo anti-interleucina-1 beta (IL-1 beta) humana do isotipo IgG1/k. O canacinumab liga-se com elevada afinidade especificamente à IL-1 beta humana e neutraliza a atividade biológica da IL-1 beta devido a bloquear a sua interação com os recetores IL-1, prevenindo deste modo a ativação génica da IL-1 beta e a produção de mediadores inflamatórios. O canacinumab tem uma semi-vida plasmática longa, permitindo a sua administração subcutânea cada 4 a 8 semanas.

A FMF é a doença autoinflamatória, autossómica recessiva mais comum, sendo frequente em povos que habitam ou habitavam a bacia do Mediterrâneo, causada por mutações no gene MEFV. Os surtos inflamatórios duram entre 12h a 3 dias e geralmente acompanham-se de serosite. A colquicina é o tratamento standard, que em muitos casos reduz a frequência dos surtos, melhora a qualidade de vida e previne a amiloidose secundária. Nos doentes sem resposta à colquicina tem sido usado o bloqueio da interleucina-1 (IL-1).

A TRAPS é uma síndrome periódica autossómica dominante, associada a mutações no gene do recetor do TNF. Os surtos inflamatórios febris são mais prolongados, uma ou mais semanas, acompanham-se de mialgias intensas, dor abdominal, rash urticariforme e frequentemente de manifestações oculares. Os glucocorticoides são úteis no controlo das crises agudas, mas os efeitos secundários e a perda secundária de eficácia impedem o seu uso crónico. Nos casos mais severos tem sido usado o bloqueio do TNF ou da IL-1.

A HIDS/MKD é uma doença autossómica recessiva causada por mutações no gene da mavelonato cinase. Os surtos inflamatórios duram entre 3-6 dias, mas alguns doentes têm manifestações contínuas. Para além da febre elevada, os doentes têm adenopatias, queixas abdominais, musculoesqueléticas e neurológicas que nos casos mais graves podem levar a atraso mental ou síndromes cerebelosas. Os glucocorticoides são usados para controlo dos surtos. Tem sido tentado o bloqueio de citocinas com resultados variáveis. Os casos mais graves foram submetidos a transplante de células estaminais. Esta doença não responde a colquicina.

Existe claramente uma necessidade terapêutica para estas síndromes periódicas, onde, à exceção da colchicina no tratamento da FMF, o tratamento eficaz não está adequadamente estabelecido. Entre as alternativas usadas na prática clínica, a inibição da IL-1 emerge como o tratamento mais promissor¹.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

A Tabela I mostra as subpopulações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação do canacinumab.

Tabela I - Subpopulações e comparadores selecionados.

	Indicação/sub-população	Intervenção	Comparador
1	TRAPS	Canacinumab	Melhores cuidados de suporte
2	HIDS/MKD	Canacinumab	Melhores cuidados de suporte
3	FMF com resposta inadequada a colchicine	Canacinumab	Melhores cuidados de suporte

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (*outcomes*) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela II. A Comissão classificou estes *outcomes* por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela II - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia	
Resolução do surto inflamatório	Crítico
Prevenção de novos surtos	Crítico
Doença inativa determinada pelo AIDAI (<9)	Importante
Avaliação global pelo doente/pais	Importante
Avaliação global pelo médico	Importante
Qualidade de vida	Crítico
Normalização de parâmetros inflamatórios (PCR, amiloide A sérico)	Importante
Medidas de Segurança	
Eventos adversos graves	Crítico
Infeções oportunistas	Crítico
Taxa de descontinuação por EA	Crítico
Reações de hipersensibilidade	Importante
Mortalidade	Crítico
Eventos adversos	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo NCT01242813²

Estudo de fase II, de prova de conceito, para avaliar a eficácia e a segurança do canacinumab, na indução de resposta completa ou quase completa, nos 15 dias iniciais após início de tratamento, em doentes com Síndrome Periódica Associada ao Recetor do TNF (TRAPS) ativa.

- Estudo NCT01303380³

Estudo de fase II, de prova de conceito, para avaliar a eficácia e a segurança do canacinumab em doentes com Síndrome Hiperimunoglobulinemia D com Febre Periódica (HIDS) ativa.

- Estudo NCT01088880⁴

Estudo de fase II, aberto, braço único, com o objetivo de investigar a eficácia do canacinumab em doentes com Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF) resistentes à colquicina.

- Estudo NCT01148797⁵

Estudo de fase II, aberto, braço único, com o objetivo de investigar a eficácia do canacinumab em crianças com Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF) resistentes à colquicina.

- Estudo NCT02059291⁶

Estudo randomizado, fase III, quadruplicamente cego, multicêntrico, controlado com placebo, para avaliar o canacinumab nos doentes com cr-FMF, HIDS/MKD ou TRAPS

Estudos avaliados pela Comissão:

Dado o processo de avaliação farmacoterapêutica da CATS consistir de uma avaliação comparativa, a Comissão descreve o único estudo comparativo apresentado pela empresa. Os restantes estudos monobraço estão descritos no relatório do GAE e não apresentam dados discrepantes em relação à evidência comparativa.

Estudo NCT02059291⁶

Desenho de estudo

Estudo aleatorizado, fase III, duplamente cego, multicêntrico, controlado com placebo, para avaliar o canacinumab nos doentes com cr-FMF, HIDS/MKD ou TRAPS.

O estudo consistiu em 3 coortes (cr-FMF, HIDS/MKD, TRAPS), estudadas durante 4 períodos (Epoch) sequenciais. As fases 2 e 3 consistiram em fases em que os doentes foram aleatorizados para canacinumab ou placebo. A Fase 1 refere-se ao período de rastreio, até 12 semanas, às quais os doentes são avaliados quanto ao início de um surto (se se identificar um surto, o doente é elegível para a fase 2). A Fase 2 inicia-se após o início de um surto, em que os doentes são aleatorizados para canacinumab 150 mg a cada 4 semanas ou para placebo, em braços paralelos de forma duplamente cega; este tratamento randomizado inclui 2 opções possíveis de saída para os não-respondedores: uma saída cega do dia 8 ao dia 28 (na qual a terapêutica atribuída permanece cega e o doente pode receber uma dose de resgate de canacinumab 150 mg) e tratamento de forma aberta desde o dia 29 ao dia 112. A fase 3 refere-se a uma fase de manutenção, em que os doentes respondedores ao canacinumab são re-aleatorizados para receber canacinumab 150 mg a cada 8 semanas ou placebo, para determinar o potencial do canacinumab manter a eficácia clínica numa frequência reduzida. A Fase 3 possui também uma fase *open label* que permite aos doentes que não atingiram o *outcome* primário na fase 2 possam continuar no tratamento. A fase 4 refere-se ao tratamento em *open label* durante 72 semanas para avaliar os dados de segurança a longo prazo do canacinumab. A Figura 1 mostra o desenho do estudo.

Ilaris (Canacinumab)

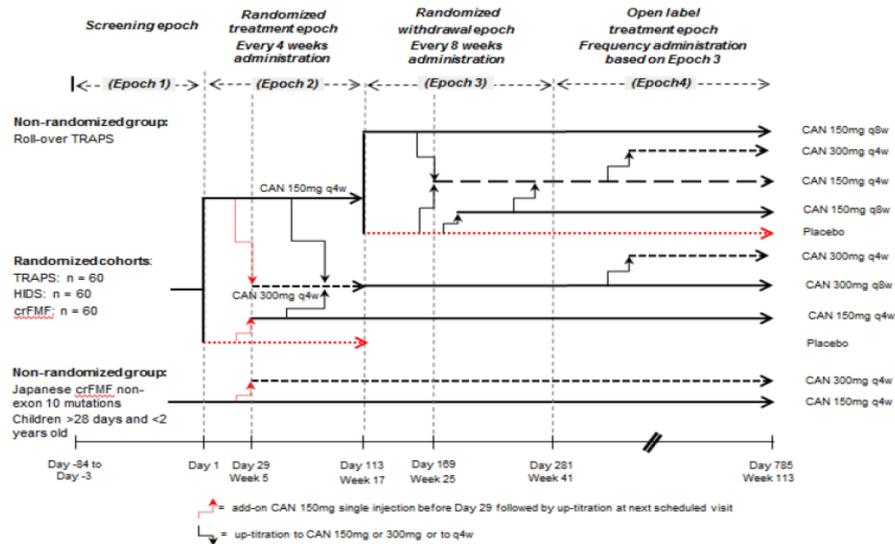


Figura 1 - Desenho do estudo.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão encontram-se na figura 2.

Inclusion

At screening

- Male and female patients at least 2 years of age at the time of the screening visit.
- Clinical diagnosis of one of the following syndrome; type 1 FMF (according to Tel Hashomer criteria), HIDS/MKD or TRAPS, all with no active flare.
- Genetic/enzymatic diagnosis of FMF (at least one MEFV gene exon 10 mutations), HIDS/MKD or TRAPS (Mutation of the TNFRSF1A gene).
- History of prior attacks:
 - FMF: least 1 attack/month.
 - HIDS/MKD: ≥ 3 febrile acute HIDS/MKD flares in a 6-month period when not receiving prophylactic treatment.
 - TRAPS: Chronic or recurrent disease activity periodicity. Recurrent TRAPS patients must have experienced more than 6 flares/ year.
 - For all patient groups: For patients receiving therapy with biologics, this criterion applied to the last 12 months before they started any therapy with biologics.
- FMF patients only:
 - Documented active disease despite colchicine therapy, or
 - Documented intolerance to effective doses of colchicine.

At randomization

- Active clinical flare (cr-FMF, HIDS/MKD, TRAPS) as evidenced by “mild”, “moderate” or “severe” disease activity (PGA ≥ 2) and a CRP level above normal (> 10 mg/L).
- Cr-FMF only: Acute cr-FMF flare characterized by inflammation and serositis in the opinion of the investigator, lasting approximately 12 to 72 hours.

Figura 2 - Critérios de inclusão e exclusão

Ilaris (Canacinumab)

Aleatorização

Os doentes foram aleatorizados para receber canacinumab ou placebo durante as fases 2 e 3. Não há informação sobre a ocultação da aleatorização.

Outcomes

O *outcome* de eficácia primária foi a proporção de respondedores em cada uma das 3 coortes que apresentaram resolução do surto inicial no dia 15 e não tiveram um novo surto durante as restantes 16 semanas de tratamento.

Os *outcomes* secundários incluíram a proporção de participantes a atingir PGA (Physician's Global Assessment) <2, a proporção de participantes com remissão serológica, a proporção de participantes com amiloide sérico normalizado e os efeitos adversos.

Análise estatística

A avaliação do *outcome* primário foi realizada por intenção de tratar modificada (todos os doentes que receberam pelo menos 1 dose do tratamento atribuído). As análises de segurança incluíram todos os doentes que receberam pelo menos 1 dose de canacinumab.

O *outcome* primário foi analisado através do teste exato de Fischer, sendo um valor p (one-sided) de 0.025 considerado estatisticamente significativo.

Resultados

Fluxo de doentes

Na análise do *outcome* primário, 181 doentes tinham sido aleatorizados durante a fase 2 (63 doentes com FMF, 72 doentes com HIDS/MKD e 46 doentes com TRAPS).

A tabela III mostra os fluxos dos doentes no estudo, incluindo os motivos de descontinuação da participação.

Ilaris (Canacinumab)

Tabela I - Fluxo de doentes (fonte: extraído da referência 6).

	Cr-FMF		HIDS/MKD		TRAPS	
Screening failures, n (%)	35		24		36	
Total randomized	63*		72*		46	
Randomized treatment arms	CAN 150mg q4w	PLB	CAN 150mg q4w	PLB	CAN 150mg q4w	PLB
Completed	31 (100)	31 (97)	36 (97)	33 (94)	22 (100)	22 (92)
Discontinued	0 (0)	1 (3)	1 (3)	2 (6)	0 (0)	2 (8)
Analysis set, n						
Randomized set	31 (100)	32 (100)	37 (100)	35 (100)	22 (100)	24 (100)
FAS	31 (100)	32 (100)	37 (100)	35 (100)	22 (100)	24 (100)
Safety set	31 (100)	32 (100)	37 (100)	35 (100)	22 (100)	24 (100)

CAN, canakinumab; cr-FMF, colchicine resistant Familial Mediterranean Fever; FAS, Full analysis set; PLB, placebo; HIDS, Hyper immunoglobulin D syndrome; TRAPS, Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome; q4w, every four weeks.

*Two patients entered Epoch 2 in the non-randomized group with open-label treatment.

Características basais dos doentes

As características basais dos doentes estavam equilibradas entre os braços de canacinumab e placebo.

As características basais dos doentes estão representadas na tabela IV.

Tabela II - Características basais dos doentes (fonte: extraído da referência 2).

Demographic variable	cr-FMF		HIDS/MKD		TRAPS	
	CAN N=31	PLB N=32	CAN N=37	PLB N=35	CAN N=22	PLB N=24
Mean age, years (SD)	22.5 (15.02)	21.8 (13.38)	13.0 (8.49)	13.9 (11.64)	21.0 (19.22)	23.6 (18.25)
Baseline Age categories-- n (%)						
≥2- <4years	1 (3.2)	0 (0.0)	4 (10.8)	1 (2.9)	1 (4.5)	2 (8.3)
≥4- <6years	1 (3.2)	1 (3.1)	3 (8.1)	9 (25.7)	2 (9.1)	2 (8.3)
≥6- <12years	7 (22.6)	3 (9.4)	11 (29.7)	9 (25.7)	6 (27.3)	4 (16.7)
≥12- <18years	5 (16.1)	11 (34.4)	10 (27.0)	7 (20.0)	5 (22.7)	5 (20.8)
≥18- <65years	17 (54.8)	18 (50.0)	9 (24.3)	9 (25.7)	7 (31.8)	11 (45.8)
≥65 years	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.5)	0 (0.0)
Sex						
Male n (%)	17 (54.8)	17 (53.1)	13 (35.1)	16 (45.7)	12 (54.5)	11 (45.8)
Female n (%)	14 (45.2)	15 (46.9)	24 (64.9)	19 (54.3)	10 (45.5)	13 (54.2)
Race						
Caucasian	27 (87.1)	27 (84.4)	34 (91.9)	31 (88.6)	20 (90.9)	18 (75.0)
Asian	0 (0.0)	1 (3.1)	0 (0.0)	1 (2.9)	2 (9.1)	4 (16.7)
Other	4 (12.9)	4 (12.5)	3 (8.1)	3 (8.6)	0 (0.0)	2 (8.3)
Mean time (SD) since first symptoms, years	17.1 (11.17)	15.1 (8.69)	11.6 (6.14)	11.51 (12.8)	14.9 (16.29)	12.4 (14.13)
Mean no. of Flares per year, n (SD)	27.9 (30.30)	20.5 (13.17)	15.0 (6.19)	14.0 (7.24)	9.2 (4.69)	10.9 (7.47)
CRP (mg/dL)						
Mean (SD)	163.9 (134.75)	118.2 (112.68)	162.6 (141.84)	181.5 (153.78)	183.4 (195.41)	133.1 (127.89)
SAA (mg/L)						
Mean (SD)	1684.8 (2470.38)	865.4 (1018.32)	3191.0 (3172.78)	2959.6 (2676.58)	2073.6 (2733.76)	2558.4 (3880.00)
PGA of disease activity n (%)						
None	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Minimal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Mild	3 (9.7)	6 (18.8)	10 (27.0)	7 (20.0)	9 (40.9)	11 (45.8)
Moderate	17 (54.8)	19 (59.4)	22 (59.5)	21 (60.0)	11 (50.0)	11 (45.8)
Severe	11 (35.5)	7 (21.9)	5 (13.5)	7 (20.0)	2 (9.1)	2 (8.3)

CAN, canakinumab; cr-FMF, colchicine resistant Familial Mediterranean Fever; CRP, c-reactive protein; HIDS, Hyper immunoglobulin D Syndrome; MKD, Mevalonate Kinase Deficiency; PGA, Physician global assessment; PLB, Placebo; SAA, serum amyloid A; SD, standard deviation, TRAPS, Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome.

Eficácia

O *outcome* primário do estudo era a proporção de respondedores em cada uma das 3 coortes que apresentaram resolução do surto inicial no dia 15 e não tiveram um novo surto durante as restantes 16 semanas de tratamento.

A tabela V mostra os resultados do endpoint primário nas 3 coortes, tendo o canacinumab demonstrado superioridade em todas elas.

	CAN (150mg q4w)		Placebo		Treatment comparison		
	n/M (%)	95% CI	n/M (%)	95% CI	Risk difference (95% CI)	Odds Ratio (95% CI)	One-sided p-value
Cr-FMF	19/31 (61.29)	(42.19, 78.15)	2/32 (6.25)	(0.77, 20.81)	0.55 (0.31, 0.73)	23.75 (4.38, 227.53)	<0.0001*
HIDS/MKD	13/37 (35.14)	(20.21, 52.54)	2/35 (5.71)	(0.70, 19.16)	0.29 (0.06, 0.50)	8.94 (1.72, 86.41)	0.0020*
TRAPS	10/22 (45.45)	(24.39, 67.79)	2/24 (8.33)	(1.03, 27.00)	0.37 (0.08, 0.61)	9.17 (1.51, 94.61)	0.0050*

CAN, canakinumab; CI, confidence interval; cr-FMF, colchicine resistant Familial Mediterranean Fever; n, number of responders; M, Number of evaluable patients; HIDS, Hyper immunoglobulin D Syndrome; MKD, Mevalonate Kinase Deficiency; q4w, every 4 weeks; TRAPS, Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome. * indicates statistical significance (one-sided) at the 0.025 level based on Fisher exact test.

Tabela III - Análise do *outcome* primário (fonte: extraído da referência 6).

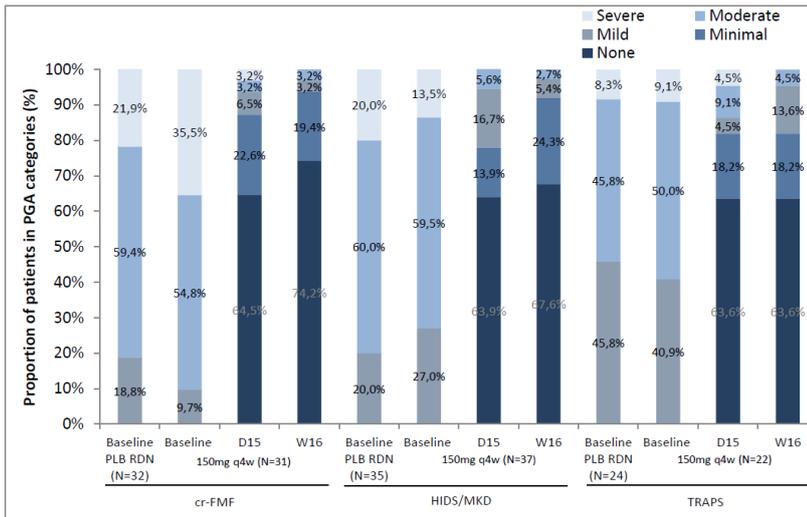
Na coorte de cr-FMF o canacinumab resultou numa resolução do surto aos 15 dias em mais 49,4% que no caso do placebo (80,7% com o canacinumab e 31,3% com o placebo).

Na coorte de HIDS/MKD o canacinumab resultou numa resolução do surto aos 15 dias em mais 27,8% que no caso do placebo (64,9% com o canacinumab e 37,1% com o placebo).

Na coorte de TRAPS o canacinumab resultou numa resolução do surto aos 15 dias em mais 42,8% que no caso do placebo (63,6% com o canacinumab e 20,8% com o placebo).

Com a terapêutica com o canacinumab a maioria dos doentes passam de uma atividade da doença de moderada a severa para atividade ausente ou mínima (Figura 3).

Ilaris (Canacinumab)



PLB, placebo; q4w, every 4 weeks; RDN, initial randomized 150mg q4w group

Note: The percentage is calculated using the total count in respective treatment groups as the denominator regardless of up titration or cross over from randomized placebo arm.

Figura 3 - Proporção de doentes em cada categoria de PGA ao longo do estudo (fonte: extraído da referência 6).

A tabela VI mostra os resultados comparativos entre os grupos de tratamento com um PGA < 2 na semana 16. O canacinumab apresenta resultados significativos em todas as coortes.

Tabela IV - Comparação da percentagem de doentes com PGA < 2 às 16 semanas de tratamento (fonte: extraído da referência 6).

		CAN 150mg q4w		Placebo		Treatment comparison		
		n/M (%)	95% CI	n/M (%)	95% CI	OR	(95% CI)	p-value
PGA < 2	cr-FMF	20/31 (64.52)	(45.37, 80.77)	3/32 (9.38)	(1.98, 25.02)	16.96	(4.15, 69.21)	<0.0001*
	HIDS/MKD	17/37 (45.95)	(29.49, 63.08)	2/32 (6.25)	(0.70, 19.16)	13.63	(2.83, 65.59)	0.0006*
	TRAPS	10/22 (45.45)	(24.39, 67.79)	1/24 (4.17)	(0.11, 21.12)	23.79	(2.52, 224.86)	0.0028*

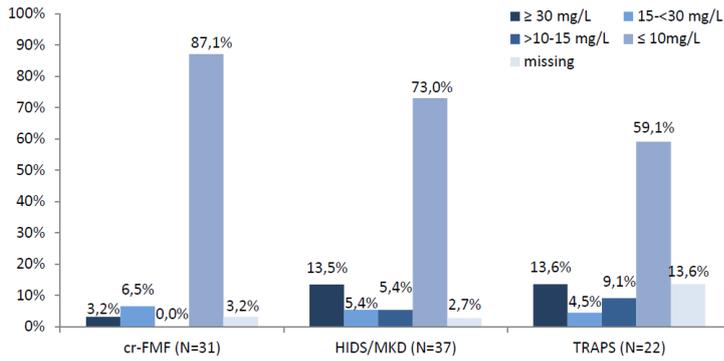
CAN, canakinumab; CI, confidence interval; cr-FMF, colchicine resistant Familial Mediterranean Fever; FAS, full analysis set; n, number of responders; M, Number of evaluable patients; HIDS, Hyper immunoglobulin D Syndrome; MKD, Mevalonate Kinase Deficiency; PGA, Physician Global Assessment; q4w, every 4 weeks; TRAPS, Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome.

Note these results are based on those randomized to canakinumab (150mg q4w) or placebo and considered to be responders (resolution of index flare by day 15 and no new flare by week 16). Patients who flared prior to day 15 and required up-titration or crossed over from placebo are not captured in these results (see figure 6-2).

*Indicates Statistical significance (one-sided) at the 0.025 level based on the logistic regression model with treatment group and baseline PGA as an explanatory variable for each cohort.

O canacinumab levou à normalização da PCR no dia 15 em cada coorte numa percentagem elevada de casos: cr-FMF 87,1%, HIDS/MKD 73,0%, TRAPS 59,1% (Figura 4).

Ilaris (Canacinumab)



Note: The percentage is calculated using the total count in respective treatment groups as the denominator regardless of up titration or cross over from randomized placebo arm.

Figura 4 - Categorias da PCR no dia 15 nos doentes randomizados para canacinumab tratamento (fonte: extraído da referência 6).

A remissão da PCR manteve-se às 16 semanas de tratamento com canacinumab, existiu uma diminuição significativamente maior que com o placebo (Tabela VII).

Tabela V - Comparação entre os grupos de tratamento da normalização da PCR às 16 semanas (fonte: extraído da referência 6).

		CAN 150mg q4w		Placebo		Treatment comparison		
		n/M (%)	95% CI	n/M (%)	95% CI	OR	(95% CI)	p-value
CRP ≤ 10 mg/L	cr-FMF	21/31 (67.74)	(48.63, 83.32)	2/35 (5.71)	(0.77, 20.81)	29.78	(5.86, 151.31)	<0.0001*
	HIDS/MKD	15/37 (40.54)	(24.75, 57.90)	2/35 (5.71)	(0.70, 19.16)	12.71	(2.53, 63.89)	0.0010*
	TRAPS	8/22 (36.36)	(17.20, 59.34)	2/24 (8.33)	(1.03, 27.00)	6.64	(1.20, 36.57)	0.0149*

CAN, canakinumab; CI, confidence interval; cr-FMF, colchicine resistant Familial Mediterranean Fever; CRP, c-reactive protein; FAS, full analysis set; n, number of responders; M, Number of evaluable patients; HIDS, Hyper immunoglobulin D Syndrome; MKD, Mevalonate Kinase Deficiency; q4w, every 4 weeks; TRAPS, Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome.

A mesma redução significativa foi obtida pelo canacinumab relativamente ao SAA (Figura 5, Tabela VIII).

Ilaris (Canacinumab)

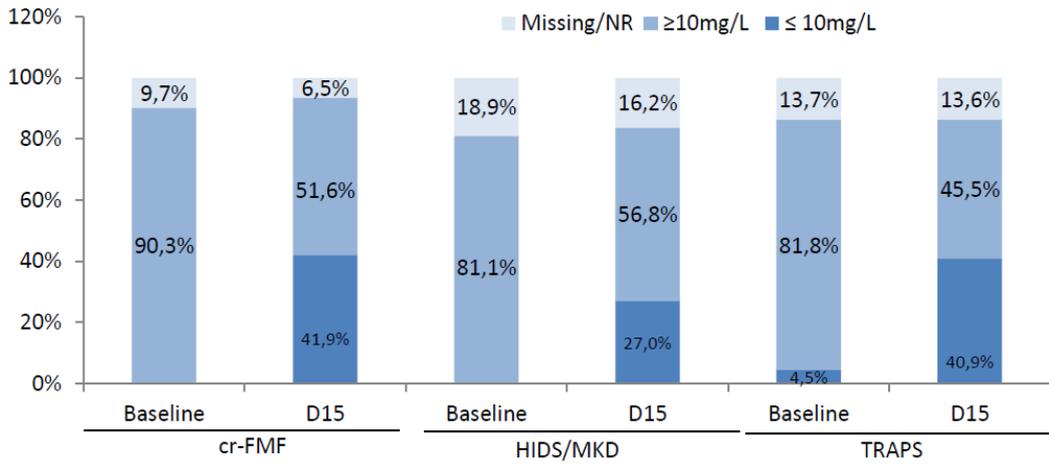


Figura 5 - Proporção de doentes com normalização do SAA no dia 15 de tratamento com canacinumab.

Tabela VI - Comparação entre os grupos de tratamento da normalização da SAA às 16 semanas. (fonte: extraído da referência 6).

		CAN 150mg q4w		Placebo		Treatment comparison		
		n/M (%)	95% CI	n/M (%)	95% CI	OR	(95% CI)	p-value
SAA ≤ 10 mg/L	cr-FMF	8/31 (25.81)	(11.86, 44.61)	0/32 (0.00)	(0.00, 10.89)	17.46	(0.92, 332.92)	0.0286
	HIDS/MKD	5/37 (13.51)	(4.54, 28.77)	1/35 (2.86)	(0.07, 14.92)	5.26	(0.53, 51.97)	0.0778
	TRAPS	6/22 (27.7)	(10.73, 50.22)	0 (0.00)	(0.00, 14.25)	16.69	(1.04, 268.50)	0.0235*

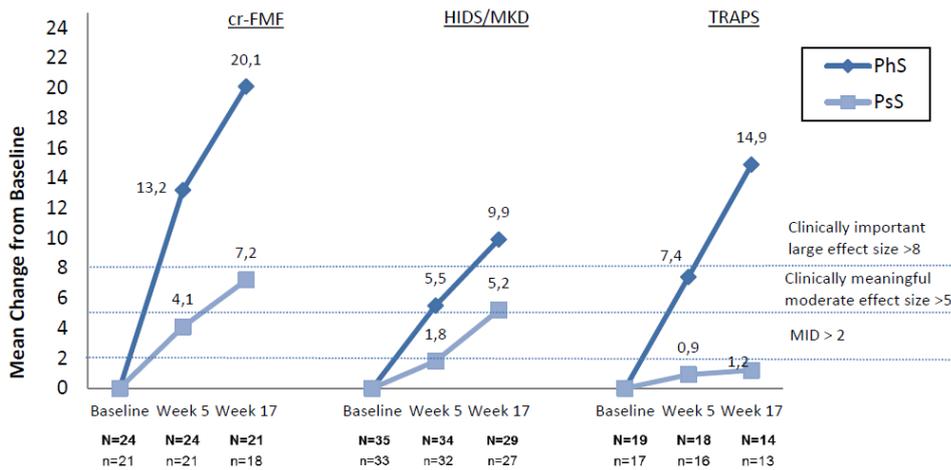
CAN, canakinumab; CI, confidence interval; cr-FMF, colchicine resistant Familial Mediterranean Fever; FAS, full analysis set; n, number of responders; M, Number of evaluable patients; HIDS, Hyper immunoglobulin D Syndrome; MKD, Mevalonate Kinase Deficiency; q4w, every 4 weeks; SAA, Serum amyloid A; TRAPS, Tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome.

Foram aplicadas as seguintes escalas de qualidade de vida, CHQ-PF50 (crianças), SF-12 e SDS v3.

A escala CHQ-PF50 foi utilizada nas crianças, sendo a classificação da magnitude do efeito a seguinte: alteração de 2 pontos – pequena, 5 pontos – moderada e 8 pontos – grande.

Na semana 5 a melhoria foi significativa no componente físico com a terapêutica com canacinumab quer na cr-FMF, quer no HIDS/MKD, quer no TRAPS. No domínio psicossocial existiu uma melhoria significativa no cr-FMF e HIDS/MKD, não existindo no TRAPS (Figura 6).

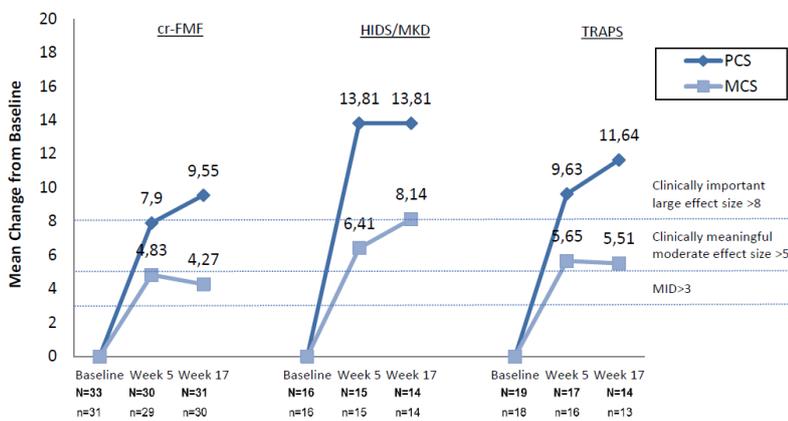
Ilaris (Canacinumab)



N, Total number of patients; n, number of patients who received at least one dose of canakinumab; PhS, physical; PsS, psychological
 Note: All patients are included in the analysis due to the high proportion of placebo randomized patients escaping to canakinumab. 'N' indicates the total number of patients at each time point and 'n' presents the number

Figura 6 - Resultados da escala CHQ-PF50 nas crianças do estudo (fonte: extraído da referência 6).

Na escala SF-12 a magnitude do efeito para ser clinicamente significativa teria que ser de pelo menos 3 pontos. Existiu uma diferença significativa com o canacinumab em todas as coortes, quer no domínio físico quer no domínio psicossocial (Figura 7).

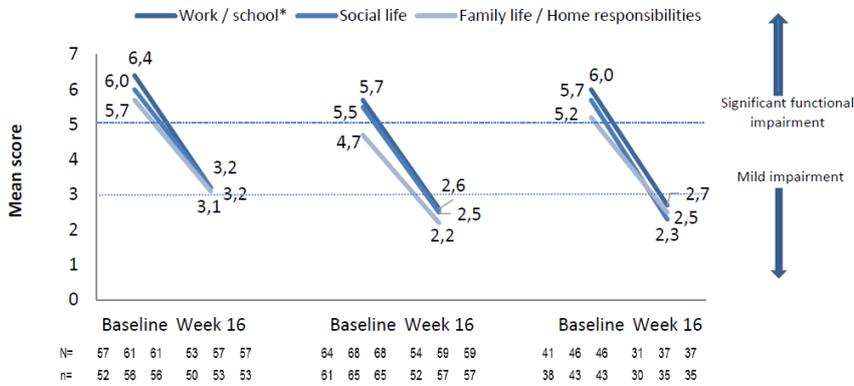


N, Total number of patients; n, number of patients who received at least one dose of canakinumab; MCS, mental component score; PCS, physical component score
 Note: All patients are included in the analysis due to the high proportion of placebo randomized patients escaping to canakinumab. N indicates the total number of patients at each time point and n presents the number receiving at least one dose of canakinumab.

Figura 7 - Resultados da escala SF-12 no estudo (fonte: extraído da referência 6).

Ilaris (Canakinumab)

Na escala de incapacidade SDS v3 existiu uma diferença significativa com o canakinumab em todas as coortes e em todos os domínios (Figura 8).



N, Total number of patients; n, number of patients who received at least one dose of canakinumab.

Figura 8 - Resultados da escala SDS v3 no estudo (fonte: extraído da referência 6).

Segurança

A tabela IX mostra o resumo dos eventos adversos do estudo.

Tabela VII - Eventos adversos do estudo (fonte: extraído da referência 6).

	Cr-FMF Any canakinumab (N=58) n (%)	HIDS/MKD Any canakinumab (N=68) n (%)	TRAPS Any canakinumab (N=43) n (%)
Any AE	47 (81.0)	59 (86.8)	33 (76.7)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any SAE	5 (8.6)	8 (11.8)	2 (4.7)
Any non-fatal SAE	5 (8.6)	8 (11.8)	2 (4.7)
Any AE leading to discontinuation	0 (0.0)	2 (2.9)	0 (0.0)

A tabela X mostra os eventos adversos mais comuns que ocorreram no estudo. A frequência de qualquer efeito adverso foi semelhante ou superior nos braços placebo do que nos braços sob canacinumab.

Tabela VIII - Eventos adversos mais comuns no estudo (fonte: extraído da referência 6).

Preferred term	cr-FMF			HIDS/MKD			TRAPS		
	CAN 150mg q4w N=21 n (%)	PLB N=5 n (%)	Any CAN* N=58 n (%)	CAN 150mg q4w N=18 n (%)	PLB N=4 n (%)	Any CAN* N=68 n (%)	CAN 150mg q4w N=11 n (%)	PLB N=3 n (%)	Any CAN* N=43 n (%)
Patients with any AE	16 (76.2)	4 (80.0)	47 (81.0)	14 (77.8)	4 (100)	59 (86.8)	9 (81.8)	3 (100.0)	33 (76.7)
Injection site reaction	4 (19.0)	0 (0.0)	8 (13.8)	NR	NR	5 (7.4)	1 (9.1)	0 (0.0)	5 (11.6)
Diarrhea	2 (9.5)	0 (0.0)	7 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (11.8)	1 (9.1)	1 (33.3)	2 (4.7)
Abdominal pain	2 (9.5)	1 (20)	6 (10.3)	1 (5.6)	2 (50.0)	7 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.3)
Headache	2 (9.5)	1 (20)	6 (10.3)	2 (11.1)	0 (0.0)	12 (17.6)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (7.0)
Arthralgia	NR	NR	NR	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
Nasopharyngitis	5 (23.8)	0 (0.0)	6 (10.3)	1 (5.6)	1 (25.0)	7 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.6)
Upper respiratory tract infection	1 (4.8)	0 (0.0)	5 (8.6)	2 (11.1)	0 (0.0)	6 (8.8)	2 (18.2)	0 (0.0)	4 (9.3)
Influenza like illness	1 (4.8)	1 (20.0)	4 (6.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (12.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)
Erythema	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (5.2)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Pyrexia	0 (0.0)	1 (20)	3 (5.2)	2 (11.1)	1 (25)	16 (23.5)	1 (9.1)	0 (0.0)	6 (14.0)
Tonsillitis	1 (4.8)	0 (0.0)	3 (5.2)	1 (5.6)	0 (0.0)	1 (1.5)	NR	NR	NR
Oropharyngeal pain	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (5.6)	0 (0.0)	8 (11.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
Arthralgia	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
Cough	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	1 (5.6)	0 (0.0)	7 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)
Gastroenteritis	NR	NR	NR	2 (11.1)	0 (0.0)	5 (7.4)	NR	NR	NR
Lymphadenopathy	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (5.6)	0 (0.0)	5 (7.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.7)
Rhinitis	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (5.6)	0 (0.0)	5 (7.4)	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (9.3)
Abdominal pain upper	1 (4.8)	0 (0.0)	2 (3.4)	1 (5.6)	0 (0.0)	4 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.6)
Respiratory tract infection	NR	NR	NR	1 (5.6)	0 (0.0)	4 (5.9)	NR	NR	NR
Vomiting	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (4.4)	1 (9.1)	0 (0.0)	4 (9.3)
Rash	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.5)	1 (9.1)	0 (0.0)	3 (7.0)

Ocorreram reações de hipersensibilidade no local da injeção em 13,8% dos doentes com cr-FMF, 11,6% dos doentes com TRAPS.

As infeções foram o evento adverso mais comum, ocorrendo em 39,7% dos doentes com cr-FMF, 57,4% nos doentes com HIDS/MKD e 34,9% dos doentes com TRAPS. A gravidade foi em todos os casos ligeira ou moderada.

6. Avaliação da evidência por outcome

O benefício adicional da canacinumab foi analisado para cada *outcome*. A qualidade da evidência por *outcome* é apresentada na seção 7 deste documento.

A avaliação da evidência teve por base o estudo 02059291, uma vez que abordava as 3 subpopulações identificadas e era um estudo comparativo com placebo.

Subpopulação 1 - TRAPS

Resolução do surto inflamatório

No estudo NCT 02059291, na coorte de TRAPS o canacinumab resultou numa resolução do surto aos 15 dias em mais 42,8% que no caso do placebo (63,6% com o canacinumab e 20,8% com o placebo).

Assim, existe **benefício adicional do canacinumab** relativamente ao *outcome* resolução do surto inflamatório.

Prevenção de novos surtos

No estudo NCT 02059291, na coorte de TRAPS o canacinumab resultou na prevenção de novos surtos às 16 semanas em 45,5% dos casos com o canacinumab e 8,3% com o placebo, $p=0,005$.

Assim, existe benefício adicional do canacinumab relativamente ao *outcome* prevenção de novos surtos.

Doença Inativa determinada pelo AIDAI

Não existem dados disponíveis para avaliar este *outcome*.

Avaliação global pelo doente/pais

O estudo NCT 02059291 não reportou este *outcome*.

Avaliação global pelo médico

No estudo NCT 02059291, com a terapêutica com o canacinumab a maioria dos doentes passam de uma atividade da doença de moderada a severa para atividade ausente ou mínima.

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome avaliação global pelo médico.

Qualidade de vida

No estudo NCT 02059291, ocorreu melhoria significativa da qualidade de vida com o canacinumab.

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome qualidade de vida.

Normalização dos parâmetros inflamatórios

No estudo NCT 02059291, o canacinumab levou à normalização da PCR no dia 15 no TRAPS em 59,1% dos casos. A remissão da PCR manteve-se às 16 semanas de tratamento com canacinumab, existiu uma diminuição significativamente maior que com o placebo. Ocorreu também redução significativa do SAA.

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome normalização dos parâmetros inflamatórios.

Eventos adversos graves

No estudo NCT 02059291, ocorreram eventos adversos graves em 2.33% dos doentes com TRAPS sob canacinumab, em comparação com 4.17% dos doentes com TRAPS no braço placebo.

Assim, não existe evidência de dano significativo adicional do canacinumab relativamente ao outcome eventos adversos graves.

Infeções oportunistas

No estudo NCT 02059291, as infecções foram o evento adverso mais comum, ocorrendo em 34,9% dos doentes com TRAPS. A severidade foi em todos os casos ligeira ou moderada. Não existe referência a infecções oportunistas.

Assim, não existe evidência de dano adicional do canacinumab relativamente ao outcome infecções oportunistas.

Taxa de descontinuação por eventos adversos

No estudo NCT 02059291, nenhum doente descontinuou o tratamento por eventos adversos.

Assim, não existe evidência de dano significativo adicional do canacinumab relativamente ao outcome taxa de descontinuação por eventos adversos.

Reações de hipersensibilidade

No estudo NCT 02059291, ocorreram reações de hipersensibilidade no local da injeção em 11,6% dos doentes com TRAPS sob canacinumab, comparado com 0% dos doentes com TRAPS sob placebo.

Assim, existe evidência de **dano adicional** do canacinumab relativamente ao outcome reações de hipersensibilidade no local da injeção.

Mortalidade relacionada com o tratamento

No estudo NCT 02059291, não ocorreram mortes relacionadas com o tratamento.

Assim, não existe evidência de dano adicional do canacinumab relativamente ao outcome mortalidade relacionada com o tratamento.

Eventos adversos

No estudo NCT 02059291, ocorreram eventos adversos em 76,7% dos doentes sob canacinumab, em comparação com 100% dos doentes sob placebo.

Ilaris (Canacinumab)

Assim, não existe evidência de dano adicional do canacinumab relativamente ao outcome eventos adversos.

Subpopulação 2 – HIDS/MVK

Resolução do surto inflamatório

No estudo NCT 02059291, na coorte de HIDS/MKD o canacinumab resultou numa resolução do surto aos 15 dias em mais 27,8% que no caso do placebo (64,9% com o canacinumab e 37,1% com o placebo).

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome resolução do surto inflamatório.

Prevenção de novos surtos

No estudo NCT 02059291, na coorte de HIDS/MVK o canacinumab resultou na prevenção de novos surtos às 16 semanas em 35,14% dos casos com o canacinumab e 5,71% com o placebo, $p=0,002$.

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome prevenção de novos surtos.

Doença Inativa determinada pelo AIDAI

Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Avaliação global pelo doente/pais

O estudo NCT 02059291 não reportou este *outcome*.

Avaliação global pelo médico

No estudo NCT 02059291, com a terapêutica com o canacinumab a maioria dos doentes passam de uma atividade da doença de moderada a grave para atividade ausente ou mínima.

Ilaris (Canacinumab)

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome avaliação global pelo médico.

Qualidade de vida

No estudo NCT 02059291, ocorreu melhoria significativa da qualidade de vida com o canacinumab.

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome qualidade de vida.

Normalização dos parâmetros inflamatórios

No estudo NCT 02059291, o canacinumab levou à normalização da PCR no dia 15 no HIDS/MKD em 73,0% dos casos. A remissão da PCR manteve-se às 16 semanas de tratamento com canacinumab, existiu uma diminuição significativamente maior que com o placebo. Ocorreu também redução significativa do SAA.

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome normalização dos parâmetros inflamatórios.

Eventos adversos graves

No estudo NCT 02059291, ocorreram eventos adversos graves em 8.82% dos doentes sob canacinumab, em comparação com 11.3% dos doentes sob placebo.

Assim, não existe evidência de dano significativo adicional do canacinumab relativamente ao outcome eventos adversos graves.

Infeções oportunistas

No estudo NCT 02059291, as infeções foram o evento adverso mais comum, ocorrendo em 57,4% nos doentes com HIDS/MKD. A severidade foi em todos os casos ligeira ou moderada. Não existe referência a infeções oportunistas.

Assim, não existe evidência de dano adicional do canacinumab relativamente ao outcome infeções oportunistas.

Ilaris (Canacinumab)

Taxa de descontinuação por eventos adversos

No estudo NCT 02059291, 2 doentes descontinuaram o tratamento por eventos adversos.

Assim, não existe evidência de dano significativo adicional do canacinumab relativamente ao outcome taxa de descontinuação por eventos adversos.

Reações de hipersensibilidade

No estudo NCT 02059291, não ocorreram reações de hipersensibilidade.

Assim, não existe evidência de dano adicional do canacinumab relativamente ao outcome reações de hipersensibilidade.

Mortalidade relacionada com o tratamento

No estudo NCT 02059291 não ocorreram mortes relacionadas com o tratamento.

Assim, não existe evidência de dano adicional do canacinumab relativamente ao outcome mortalidade relacionada com o tratamento.

Eventos adversos

No estudo NCT 02059291, ocorreram eventos adversos em 86,8% dos doentes sob canacinumab, em comparação com 100% dos doentes sob placebo.

Assim, não existe evidência de dano adicional do canacinumab relativamente ao outcome eventos adversos.

Subpopulação 3 – FMF resistente à colquicina

Resolução do surto inflamatório

No estudo NCT 02059291, na coorte de cr-FMF o canacinumab resultou numa resolução do surto aos 15 dias em mais 49,4% que no caso do placebo (80,7% com o canacinumab e 31,3% com o placebo).

Ilaris (Canacinumab)

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome resolução do surto inflamatório.

Prevenção de novos surtos

No estudo NCT 02059291, na coorte de FMF o canacinumab resultou na prevenção de novos surtos às 16 semanas em 61,29% dos casos com o canacinumab e 6,25% com o placebo, $p < 0,001$.

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome prevenção de novos surtos.

Doença Inativa determinada pelo AIDAI

Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Avaliação global pelo doente/pais

Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

Avaliação global pelo médico

No estudo NCT 02059291, com a terapêutica com o canacinumab a maioria dos doentes passam de uma atividade da doença de moderada a grave para atividade ausente ou mínima.

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome avaliação global pelo médico.

Qualidade de vida

No estudo NCT 02059291, ocorreu melhoria significativa da qualidade de vida com o canacinumab nos doentes com FMF, em comparação com o placebo.

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome qualidade de vida.

Normalização dos parâmetros inflamatórios

No estudo NCT 02059291, o canacinumab levou à normalização da PCR no dia 15 na cr-FMF em 87,1% dos casos. A remissão da PCR manteve-se às 16 semanas de tratamento com canacinumab, existiu uma diminuição significativamente maior que com o placebo. Ocorreu também redução significativa do SAA.

Assim, existe **benefício adicional** do canacinumab relativamente ao outcome normalização dos parâmetros inflamatórios.

Eventos adversos graves

No estudo NCT 02059291, ocorreram eventos adversos graves em 6,9% dos doentes sob canacinumab, em comparação com 6.25% dos doentes sob placebo.

Assim, não parece haver dano significativo adicional do canacinumab relativamente ao outcome eventos adversos graves.

Infeções oportunistas

No estudo NCT 02059291, as infeções foram o evento adverso mais comum, ocorrendo em 39,7% dos doentes com cr-FMF. A severidade foi em todos os casos ligeira ou moderada. Não existe referência a infeções oportunistas.

Assim, não existe evidência de dano adicional do canacinumab relativamente ao outcome infeções oportunistas.

Taxa de descontinuação por eventos adversos

No estudo NCT 02059291, nenhum doente descontinuou o tratamento por eventos adversos.

Assim, não existe evidência de dano significativo adicional do canacinumab relativamente ao outcome taxa de descontinuação por eventos adversos.

Ilaris (Canacinumab)

Reações de hipersensibilidade

No estudo NCT 02059291, ocorreram reações de hipersensibilidade no local da injeção em 13,8% dos doentes com cr-FMF, em comparação com 0% dos doentes sob placebo.

Assim, existe evidência de dano adicional do canacinumab relativamente ao outcome reações de hipersensibilidade no local da injeção.

Mortalidade relacionada com o tratamento

No estudo NCT 02059291, não ocorreram mortes relacionadas com o tratamento.

Assim, não existe evidência de dano adicional do canacinumab relativamente ao outcome mortalidade relacionada com o tratamento.

Eventos adversos

No estudo NCT 02059291, ocorreram eventos adversos em 81,0% dos doentes sob canacinumab, em comparação com 80,0% no braço placebo.

Assim, não parece haver dano adicional do canacinumab relativamente ao outcome eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

O estudo NCT 02059291 foi classificado pela Comissão como de risco de viés moderado, de acordo com o *Cochrane's Risk of bias tool*.

Tabela IX - Avaliação do risco de viés de acordo com a *Cochrane's Risk of bias tool*.

Randomisation	Allocation concealment	Blinding	Atrition bias	Selective Reporting	Others
Unclear	Unclear	Low	Low	Low	None.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado o benefício adicional do canacinumab nas seguintes indicações:

- *Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome periódica associada ao recetor do fator de necrose tumoral (TNF) (TRAPS).*
- *Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome hiperimmunoglobulina D (HIDS) / deficiência de mevalonato quinase (MKD).*
- *Ilaris é indicado para o tratamento da Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF). Ilaris deverá ser administrado em combinação com colquicina, se apropriado.*

A Comissão avaliou a evidência sobre a eficácia e segurança comparativa do canacinumab submetida pela empresa e identificada pelo GAE, que teve como base um estudo aleatorizado de fase III, quadruplicamente cego, multicêntrico, controlado com placebo, para avaliar o canacinumab nos doentes com cr-FMF, HIDS/MKD ou TRAPS.

Ilaris (Canacinumab)

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional do canacinumab em 3 subpopulações 1) Doentes com TRAPS; 2) Doentes com HIDS/MKD 3) Doentes com cr-FMF com intolerância à colchicina, que correspondem às 3 coortes incluídas no estudo.

A Comissão tomou nota de que a evidência submetida sugere a existência de superioridade entre o canacinumab e o placebo relativamente aos *outcomes* resolução do surto inflamatório, prevenção de novos surtos, avaliação global pelo médico, qualidade de vida e normalização dos parâmetros inflamatórios.

Relativamente aos restantes *outcomes* de eficácia, doença Inativa determinada pelo AIDAI e avaliação global pelo doente/pais, não foi possível a comparação indireta com placebo.

Em relação aos *outcomes* de segurança, não parece haver dano adicional do canacinumab quando comparado com placebo.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do canacinumab nas seguintes indicações:

- *Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome periódica associada ao recetor do fator de necrose tumoral (TNF) (TRAPS).*

- *Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome hiperimmunoglobulina D (HIDS) / deficiência de mevalonato quinase (MKD).*

- *Ilaris é indicado para o tratamento da Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF). Ilaris deverá ser administrado em combinação com colquicina, se apropriado.*

A Comissão concluiu que existe sugestão de benefício adicional não quantificável do canacinumab em comparação com o placebo no tratamento dos doentes com TRAPS, MKD e FMF com intolerância ou resposta inadequada à colchicina (2ª linha).

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo aleatorizado de fase III, quadruplicamente cego, multicêntrico, controlado com placebo, para avaliar o canacinumab nos doentes com cr-FMF, HIDS/MKD ou TRAPS, sugeriu a existência de superioridade do canacinumab nos *outcomes* de eficácia.
- Em relação aos *outcomes* de segurança, parece haver comparabilidade entre o canacinumab e o placebo.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma avaliação económica do canacinumab no tratamento da síndrome periódica associada ao recetor do fator de necrose tumoral (TNF) (TRAPS), da síndrome de hiperimmunoglobulina D (HIDS) / deficiência de mevalonato quinase (MKD), e no tratamento da Febre Familiar do Mediterrâneo refratários à colquicina (cr-FMF). O comparador foram os melhores cuidados de suporte (MCS), de acordo com o relatório da CE-CATS (anti-inflamatórios não esteroides (AINE), analgésicos e corticosteroides).

O estudo não incluiu nenhum modelo, tendo sido avaliados os custos e consequências para uma duração de um ano. Os principais elementos considerados foram (i) a efetividade, medida através do ensaio clínico randomizado Cluster (Estudo NCT02059291), com randomização para canacinumab 150mg cada 4 semanas, versus placebo, após início de um surto, que estimou a taxa de resolução do surto inicial no dia 15 e a probabilidade de um novo surto durante as restantes 16 semanas de tratamento; (ii) a qualidade de vida dos doentes no ensaio Cluster através do SF-12vs, cujos resultados foram convertidos para SF-6D e valorizados com tarifas do Reino-Unido; (iii) os recursos relacionados com medicação anual, tratamento dos eventos adversos, hospitalizações, visitas médicas e idas às urgências, baseados no ensaio CLUSTER e um estudo sobre carga da doença realizado em vários países (HEROES).

Concluiu-se que o tratamento não é custo-efetivo no contexto português, sendo que persistiam dúvidas quanto ao efeito do tratamento no longo prazo.

No seguimento desta análise, prosseguiu-se para negociação, de modo a obter condições mais favoráveis para o Serviço Nacional de Saúde.

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do canacinumab nas seguintes indicações:

- *Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome periódica associada ao recetor do fator de necrose tumoral (TNF) (TRAPS).*

- *Ilaris é indicado para o tratamento da síndrome hiperimmunoglobulina D (HIDS) / deficiência de mevalonato quinase (MKD).*

- *Ilaris é indicado para o tratamento da Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF). Ilaris deverá ser administrado em combinação com colchicina, se apropriado.*

A Comissão concluiu que existe sugestão de benefício adicional não quantificável do canacinumab em comparação com o placebo no tratamento dos doentes com TRAPS, MKD e FMF com intolerância ou resposta inadequada à colchicina (2ª linha).

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Um estudo aleatorizado de fase III, quadruplicamente cego, multicêntrico, controlado com placebo, para avaliar o canacinumab nos doentes com cr-FMF, HIDS/MKD ou TRAPS, sugeriu a existência de superioridade do canacinumab nos outcomes de eficácia.
- Em relação aos *outcomes* de segurança, parece haver comparabilidade entre o canacinumab e o placebo.

De acordo com os resultados da avaliação farmacoterapêutica e da avaliação económica, e após negociação de melhores condições para o SNS, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa, bem como do respetivo impacto orçamental.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório Farmacoterapêutico (Ilaris (Canacinumab)). INFARMED IP. 27 de março de 2018.
2. Gattorno M, et al. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 173-178.
3. Arostegui JI et al. Open-Label, Phase II Study to Assess the Efficacy and Safety of Canakinumab Treatment in Active Hyperimmunoglobulinemia D With Periodic Fever Syndrome. *Arthritis & Rheumatology* 2017; 69(8): 1679-1688.
4. Gul A et al. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Research & Therapy* 2015 17: 243.
5. Brik R et al. Canakinumab for the treatment of children with colchicine-resistant familial Mediterranean fever: a 6-month open-label, single-arm pilot study. *Arthritis & Rheumatology* 2014; 66(11): 3241-3243.
6. EU Clinical Trials Register. Clinical trial results: A randomized, double-blind, placebo controlled study of canakinumab in patients with Hereditary Periodic Fevers (TRAPS, HIDS, or crFMF), with subsequent randomized withdrawal/dosing frequency reduction and open-label long-term treatment epochs. EudraCT number 2013-004291-35. Result version number. v1 (current).