

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KINERET (ANACINRA)

Inserir a indicação terapêutica avaliada

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

20/07/2022

Kineret (Anacinra)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/05/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Anacinra

Nome do medicamento: Kineret

Apresentação: 7 Unidades, Solução injetável em seringa pré-cheia, 100 mg/0.67 ml, nº registo 5591342

Titular da AIM: Swedish Orphan Biovitrum, AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Kineret é indicado para o tratamento do Síndrome de Muckle-Wells (MWS) em crianças com idades entre os 8 meses e os 2 anos.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kineret (Anacinra) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para o *tratamento de adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais com um peso corporal de 10 kg ou superior para o tratamento de Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), incluindo: Doença Inflamatória Multissistémica de Início Neonatal (NOMID)/Síndrome Crónica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA), Síndrome de Muckle-Wells (MWS), e Síndrome Autoinflamatória Familiar induzida pelo Frio (FCAS).*

A evidência comparativa submetida, que comparou o tratamento com anacinra com canacinumab em doentes com síndrome de Mucke-Wells, apresentou graves problemas metodológicos que tornam os resultados não interpretáveis.

Assim, a Comissão considera que a evidência submetida não é apropriada para responder ao problema de decisão. A Comissão recomenda que o anacinra não seja financiado no tratamento de doentes com síndrome de Mucke-Wells, com idade igual ou superior a 2 anos.

Kineret (Anacinra)

Na população com síndrome de Mucke-Wells e idades entre 8 meses e 2 anos, e por inexistência de alternativas terapêuticas, a Comissão considerou a evidência submetida aceitável nesse contexto, recomendando que o anacinra seja financiado nesta população.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Kineret (anacinra) é inferior ao custo da terapêutica com Ilaris (canacinumab).

1. Epidemiologia e caracterização da doença

As síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS) são doenças auto-inflamatórias hereditárias extremamente raras. Estima-se que a sua prevalência global seja 1/1 000 000 de indivíduos. Em Portugal não existem dados epidemiológicos nem se conhece com exatidão o número de casos identificados¹.

As CAPS caracterizam-se por inflamação crónica sistémica devido à regulação anormal do sistema imunitário inato em que mutações com ganho de função no NLRP3 conduzem à ativação constitutiva do infamosoma NLRP3 que por sua vez leva a produção excessiva e desregulada de IL-1 β . Os efeitos sistémicos desta citocina incluem febre, fadiga, dor crónica e níveis elevados de reagentes de fase aguda tais como proteína C reativa (PCR) ou amiloide A sérico (SAA)¹.

As doenças auto-inflamatórias afetam múltiplos órgãos e sistemas e conduzem a uma morbidade e mortalidade significativas.

Estão identificados 3 fenótipos de CAPS de gravidade crescente: 1) Síndrome Autoinflamatória Familiar Induzida pelo Frio (FCAS), 2) Síndrome de Muckle-Wells (MWS) e 3) Doença Inflamatória Multissistémica de Início Neonatal (NOMID)/Síndrome Crónica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA)¹.

As manifestações clínicas de CAPS incluem febre recorrente, erupções cutâneas, mialgias, fadiga, artralgias, cefaleias e mal-estar geral. O fenótipo mais grave, CINCA, manifesta-se no período perinatal. Estas crianças apresentam rash tipo urticariforme desde os primeiros dias de vida, artrite, deformidades ósseas, meningite crónica com aumento da pressão intracraniana, atraso mental, cegueira, surdez entre outras. Os doentes com MWS também têm meningite e a surdez neurosensorial ocorre geralmente na segunda década de vida. Na forma mais ligeira, FCAS, os surtos inflamatórios são desencadeados pela exposição ao frio. A amiloidose é uma complicação tardia resultante da inflamação persistente e pode ocorrer em cerca de 25% dos doentes, particularmente nos fenótipos mais graves¹.

As criopirinopatias têm um impacto importante no doente e nos cuidadores. Quando não tratadas, as formas graves de CAPS condicionam uma fraca qualidade de vida que é condicionada

principalmente pelas sequelas neurológicas e do aparelho locomotor. A mortalidade também é significativa, e muitos dos doentes com CINCA não alcançam a idade adulta¹.

Antes da era dos biológicos o tratamento destas doenças era sintomático e sem grande sucesso. O reconhecimento do papel fulcral da IL-1 na fisiopatologia da CAPS e a introdução de terapêutica dirigida bloqueadora da IL-1 modificou drasticamente a história natural das CAPS¹.

O anacinra foi o primeiro antagonista da IL-1 com eficácia reportada em 2003 em 2 doentes com MWS. A resolução dos sintomas e normalização dos parâmetros inflamatórios ocorreu em poucas horas após administração de 100 mg de anacinra sc. Posteriormente vários estudos retrospectivos e séries de casos confirmaram também o benefício nos doentes com CINCA, incluindo naqueles com amiloidose secundária. O tratamento melhorou a qualidade de vida, acelerou o crescimento e reduziu significativamente a inflamação do sistema nervoso central. No entanto, houve recrudescimento de sintomas quando por qualquer motivo se suspendeu o tratamento. Mais recentemente o canacinumab mostrou eficácia e boa tolerabilidade em ensaios clínicos de fase 3. O início de ação foi rápido e a resposta sustentada. O riloncept é outro antagonista da IL-1, mas que não está comercializado na Europa¹.

A inibição da IL-1 é o tratamento atualmente recomendado para todo o espectro de CAPS. Para evitar sequelas irreversíveis, a inibição a longo prazo da IL-1, deve ser começada precocemente na doença ativa¹.

Embora esteja disponível um inibidor da IL-1 para o tratamento de CAPS, a existência de outra alternativa nesta indicação é importante nomeadamente para os doentes que não respondem ou que perdem a resposta a um anti-IL-1¹.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O anacinra é uma forma recombinante, não glicosilada, do antagonista do recetor da interleucina-1 humana (IL-1) (IL-1Ra) produzido pela *Escherichia coli*. Reflete a atividade do IL-1Ra e atua bloqueando a ligação de IL-1 α e IL-1 β ao seu recetor. Tem uma semivida de 4-6 horas e é administrado por via subcutânea 1 injeção por dia. Está indicado para o tratamento de CAPS a partir dos 8 meses de idade e peso ≥ 10 Kg¹.

O Canacinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 anti-IL-1 β humanizado que bloqueia a IL-1 β circulante, o que conduz à formação de um complexo de canakinumab-IL-1 β que impede que a IL-1 β se ligue ao seu recetor. Tem uma semi-vida de 21-28 dias e é administrado por via subcutânea a cada 8 semanas. Está indicado para o tratamento de CAPS a partir da idade de 2 anos e peso ≥ 7.5 Kg¹.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Analisou-se o benefício adicional do anacinra na indicação “no tratamento de adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais com um peso corporal de 10 kg ou superior para o tratamento de Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), incluindo: Doença Inflamatória Multissistémica de Início Neonatal (NOMID)/Síndrome Crónica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA), Síndrome de Muckle-Wells (MWS), e Síndrome Autoinflamatória Familiar induzida pelo Frio (FCAS)”.

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação do anacinra.

Tabela 1: População e comparadores selecionados

População	Intervenção	Comparador
<p>1. Adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais com um peso corporal de 10 kg ou superior para o tratamento de Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), incluindo: Doença Inflamatória Multissistêmica de Início Neonatal (NOMID)/Síndrome Crônica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA), Síndrome de Muckle-Wells (MWS), e Síndrome Autoinflamatória Familiar induzida pelo Frio (FCAS), não previamente tratados com terapêuticas biológicas (naïves)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anacinra 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Canacinumab
<p>2. Adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais com um peso corporal de 10 kg ou superior para o tratamento de Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), incluindo: Doença Inflamatória Multissistêmica de Início Neonatal (NOMID)/Síndrome Crônica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA), Síndrome de Muckle-Wells (MWS), e Síndrome Autoinflamatória Familiar induzida pelo Frio (FCAS), previamente tratados com terapêuticas biológicas</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anacinra 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Canacinumab

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 2. A Comissão classificou estes outcomes por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Redução dos sintomas aos 3 meses medida através de diário de sintomas somados (ex: DSSS)	Crítico
Proporção de doentes com apirexia sustentada	Crítico
Melhoria das erupções cutâneas aos 3 e 12 meses	Importante
Melhoria da cefaleia aos 3 e 12 meses	Importante
Melhoria das manifestações articulares aos 3 e 12 meses	Importante
Proporção de doentes com normalização de PCR e SAA aos 3 meses	Importante
Melhoria da VS aos 3 meses	Importante
Melhoria do hemograma aos 3 meses	Importante
Melhoria da função aos 3 e 12 meses	Importante
Proporção de doentes com necessidade de ajuste de dose inicial (dose standard)	Importante
Redução do consumo de fármacos sintomáticos	Importante
Melhoria imagiológica	Importante
Qualidade de vida	Crítico
Eventos adversos	Importante
Eventos adversos graves	Crítico
Interrupção por eventos adversos	Crítico
Reações de hipersensibilidade	Importante
Reações no local da injeção	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

A Comissão considerou a evidência submetida pela empresa²⁻⁷ que incluiu 6 estudos não randomizados.

A lista de estudos submetidos para avaliação foram os seguintes:

- Estudo pivotal 03-AR-0298²
- Estudo de Lepore e colaboradores³
- Estudo de Kummerle-Deschner e colaboradores⁴
- Estudo de Hoffman e colaboradores⁵
- Meta-análise²
- Estudo de Kummerle-Deschner e colaboradores⁶

Do conjunto dos 6 estudos submetidos, apenas o estudo de Kummerle-Deschner e colaboradores⁶ foi incluído na análise, por ser o único estudo comparativo com os comparadores de interesse.

Estudo de Kummerle-Deschner e colaboradores⁶

Métodos

Desenho de estudo

O estudo de Kummerle-Deschner e colaboradores⁶ foi um estudo prospetivo, não randomizado, num único centro, que incluiu os doentes adultos e pediátricos, que, consecutivamente, entre Abril de 2004 e Abril de 2008, tiveram um diagnóstico de síndrome de Muckle-Wells. Todos os doentes foram tratados com anacinra e/ou com canacinumab.

População

O estudo incluiu doentes com o diagnóstico de síndrome de Muckle-Wells (MWS), que cumprissem os seguintes critérios: apresentarem características clínicas de MWS necessitando de intervenção médica; terem confirmação genética de mutação *NLRP3*.

Kineret (Anacinra)

Os doentes eram excluídos se estavam a ser tratados concomitantemente com outras terapias imunomodulatórias como metotrexato, tivessem menos de 3 anos ou mais de 76 anos, tivessem evidência de infeção pré-existente ou de problemas médicos significativos incluindo doença cardíaca, infeções recentes, abuso de álcool ou drogas, ou tivessem recebido vacinas vivas nos últimos 3 meses.

Procedimentos

Os doentes foram seguidos de acordo com um protocolo institucional *standardizado*, por reumatologistas pediátricos e de adultos experimentados.

As características clínicas e laboratoriais e os scores de atividade da doença (MWS-DAS) foram colhidos durante avaliações seriadas *standardizadas* realizadas em todos os doentes. O MWS-DAS determina a atividade da doença em nove domínios MWS, atribuindo 0, 1, ou 2 pontos a cada um dos seguintes domínios, em função do nível de atividade da doença: 1. febre; 2. cefaleias; 3. doença ocular; 4. diminuição da audição; 5. úlceras orais; 6. dor abdominal; 7. doença renal; 8. doença músculo-esquelética; 9. rash. O 10º domínio é o score do *Patient Global Assessment* medido por uma escala visual analógica e categorizada em 0 pontos se ≤ 1 cm, 1 ponto se >1 cm e ≤ 5 cm, e 2 pontos se >5 cm e ≤ 10 cm. A pontuação máxima é de 20 pontos, com os valores mais altos indicando maior atividade da doença. Um score MWS-DAS inferior a 10 pontos foi considerado como atividade ligeira da doença, e um score igual ou superior a 10 pontos foi considerado indicar atividade grave da doença. A remissão foi definida como doença inativa refletida num MWS-DAS igual ou inferior a 5 pontos, e proteína C reativa (PCR) e níveis séricos de amiloide A (SAA) normalizados.

No grupo anacinra (n=12), os doentes receberam anacinra numa dose de 1 a 2 mg/Kg de peso por dia nos doentes com menos de 40 Kg de peso, e uma dose de 100 mg por dia para os doentes com peso igual ou superior a 40 Kg. O fármaco foi auto-administrado por injeção subcutânea uma vez por dia. Nas crianças com atividade de doença persistente, a dose de anacinra foi progressivamente aumentada até um máximo de 8 mg/Kg. Se necessário, foi adicionada medicação concomitante com anti-inflamatórios não esteroides. No grupo canacinumab (n=14), os doentes com menos de 40 Kg receberam uma dose de 2 mg/Kg, e os doentes com peso igual ou superior a 40 Kg receberam 150 mg subcutâneo, cada 8 semanas. Os doentes que não apresentaram remissão ao fim de 8 dias, recebiam canacinumab intravenoso na dose de 5 mg/Kg. Foi permitido aos doentes trocar o tratamento anti-IL-1 por ausência de eficácia ou preferência do doente. Após descontinuação do tratamento com anacinra, foi necessário

Kineret (Anacinra)

aguardar pelo aparecimento de uma recidiva antes de iniciar canacinumab. O tempo máximo de espera permitido para iniciar canacinumab foi de 14 dias.

Foram realizados testes laboratoriais standardizados em cada visita, que incluíram velocidade de sedimentação, proteína C reativa, hemograma, SAA, e S100A12.

Randomização

Não houve randomização. Trata-se de um estudo de carácter observacional.

Outcomes

Os *outcomes* de eficácia de curto prazo foram a taxa de remissões, variação do MWS-DAS, e evolução dos marcadores inflamatórios avaliados no dia 14 no grupo anacinra, e avaliados no dia 8 no grupo canacinumab. Os *outcomes* de eficácia a longo prazo foram a taxa de remissões, variação do MWS-DAS, e evolução dos marcadores inflamatórios avaliados na última visita.

Os *outcomes* de segurança incluíram infeções ligeiras, infeções graves (definidas como necessitando hospitalização), e reações no local da injeção.

Análise estatística

As características basais foram comparadas usando estatística descritiva. Foram usadas médias e desvios padrões, ou medianas e intervalos nas variáveis não paramétricas. O teste *T* de *Student* foi usado para comparar as variáveis paramétricas contínuas, e o Qui quadrado e o teste exato de Fisher foram usados para comparar as variáveis categóricas. O teste *T* emparelhado foi usado para as variáveis paramétricas, e o teste de *Wilcoxon* para comparar as medições não paramétricas repetidas dentro de cada grupo. As correlações foram analisadas usando o teste de correlações de *Spearman*. Foram considerados significantes os valores de *P* inferiores a 0,05.

Resultados

Fluxo de doentes

Um total de 21 doentes com o diagnóstico clínico de MWS e evidência confirmatória de mutação *NLRP3* foram avaliados para inclusão no estudo. Na altura da inclusão no grupo anacinra, 9 doentes foram excluídos, 8 por não cumprirem os critérios de inclusão e 1 doente por se encontrar em diálise, tendo sido incluídos 12 doentes. Na altura da inclusão no grupo canacinumab, 7 doentes foram excluídos, 3 doentes por não darem o consentimento, 1 doente por se encontrar em diálise, 1 doente por apresentar esclerose múltipla, 1 doente por estar a fazer imunossupressão relacionada com um transplante renal, e 1 doente por ter cancro do colon, tendo sido incluídos 14 doentes

Dos 14 doentes incluídos no grupo do canacinumab, 10 doentes apresentavam atividade severa da doença e tinham estado anteriormente medicados com anacinra. Os motivos para a mudança de tratamento foram em 3 casos falência do tratamento, e em 7 casos preferência do doente.

Características basais dos doentes

As características basais dos doentes são apresentadas na Tabela 3. Eram do sexo feminino 75% dos doentes no grupo anacinra e 64% no grupo canacinumab. No grupo anacinra, 7/12 doentes (58,3%) eram adultos, e 5/12 doentes (41,7%) eram crianças. Todos os doentes apresentavam MWS severa (MWS-DAS \geq 10). No grupo canacinumab, 8/14 doentes (57,1%) eram adultos, e 6/14 doentes (42,9%) eram crianças. Dez doentes (71%) apresentavam MWS severa, e 4 doentes (29%) apresentavam MWS ligeira.

Tabela 3: *Características basais dos doentes*

	Anacinra (n=12)	Canacinumab (n=14)
Sexo, n (%)		
Masculino	3 (25)	5 (36)
Feminino	9 (75)	9 (64)
Idade mediana à data diagnóstico, anos	19 (3,0 a 65,5)	27,0 (3,0 a 72)
Idade mediana, anos	21,0 (3,0 a 66,5)	29,0 (4,0 a 74,5)

Mutação NLRP3, subtipos		
E311K, n (%)	7/12 (58)	10/14 (71)
T348M, n (%)	3/12 (25)	2/14 (14)
V198M, n (%)	2/12 (17)	2/14 (14)
Follow-up médio (intervalo), meses	52 (23 a 115)	50 (23 a 110)
MSW-DAS \geq 10, n (%)	12/12 (100)	10/14 (71)
MSW-DAS basal, média	13	6

Eficácia

No grupo anacinra, o MSW-DAS reduziu-se, do basal para o dia 14, de 13 para 3 ($p<0,001$). À data de fim de follow-up, o MSW-DAS médio era de 4, sendo a diferença em relação ao basal significativa ($p<0,001$). No grupo canacinumab, o MSW-DAS reduziu-se, do basal para o dia 8, de 6 para 3 ($p<0,002$). À data de fim de follow-up, o MSW-DAS médio era de 2, sendo a diferença em relação ao basal significativa ($p<0,001$).

No grupo anacinra, 92% dos doentes apresentavam, basalmente, PCR e SAA elevados. No basal, a velocidade de sedimentação (VS) estava elevada em 75% dos doentes, e os níveis de S100A12 estavam elevados em 55% dos doentes. Do basal para o dia 14, a VS reduziu-se de 32 ± 17 para 13 ± 16 mm/hora ($p=0,02$), o PCR de $2,1\pm 1,3$ para $0,9\pm 1,9$ ($p=0,09$), o SAA de $36,5\pm 26,1$ para $27,5\pm 70,5$ ($p=0,67$), e os níveis de S100A12 de 240 ± 172 para 142 ± 57 ($p=0,05$). À data de fim de *follow-up*, e em comparação com o basal, a VS (10 ± 5 ; $p=0,0005$), a PCR ($0,4\pm 0,5$; $p=0,0005$), e a SAA ($6,6\pm 5,2$; $p=0,001$) estavam significativamente mais baixos que no basal.

Basalmente, no grupo canacinumab, 86% dos doentes apresentavam PCR elevado, 64% SAA elevado, 71% S100A12 elevado, e 64% VS elevado. A VS variou do basal para o dia 8, de $24\pm 9,8$ para $11,9\pm 4,6$ ($p<0,0001$), o PCR de $2,3\pm 2,1$ para $0,1\pm 0,1$ ($p=0,001$), o SAA de $88,4\pm 185,1$ para $3,4\pm 3,8$ ($p=0,01$), e os níveis de S100A12 de $284,1\pm 255,5$ para $73,4\pm 51,4$ ($p=0,01$). À data de fim de follow-up, e em comparação com o basal, a VS ($8,4\pm 4,8$; $p=0,0001$), o PCR ($0,2\pm 0,3$; $p=0,001$), e a SAA ($4,5\pm 5,8$; $p=0,11$), e S100A12 ($76,4\pm 44,5$; $p=0,01$) estavam mais baixos que no basal ($p<0,01$), embora em relação ao SAA sem significado estatístico. Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: *Parâmetros de eficácia*

IL-1 inhibitor	Anakinra cohort (n = 12)					Canakinumab cohort (n = 14)				
	Baseline	Short-term end point ^a	Comparison short-term end point, baseline	Long-term end point ^b	Comparison long-term end point, baseline	Baseline	Short-term end point ^a	Comparison short-term end point, baseline	Long-term end point ^b	Comparison long-term end point, baseline
Disease activity score (MWS-DAS)										
Mean MWS-DAS (±sd)	13 (2.2)	3 (1.0)	0.0005	4 (3.2)	0.0005	6 (1.9)	3 (0.8)	0.002	2 (0.3)	0.0002
Inflammatory markers										
Mean ESR in mm/h (±sd)	32 (17)	13 (16)	0.02	10 (5)	0.0005	24 (98)	11.9 (46)	<0.0001	8.4 (4.8)	<0.0001
Elevated ESR (%) (>22 mm/h)	9 (75)	1 (8)	-	1 (8)	-	9 (64)	0	-	1 (7)	-
Mean CRP in mg/dL (±sd)	2.1 (1.3)	0.9 (1.9)	0.09 NS	0.4 (0.5)	0.0005	2.3 (2.1)	0.1 (0.1)	0.001	0.2 (0.3)	0.001
Elevated CRP (%) (>0.5 mg/dL)	11 (92)	4 (33)	-	3 (25)	-	12 (86)	0	-	1 (7)	-
Mean SAA in mg/L (±sd)	36.5 (26.1)	27.5 (70.5)	0.67 NS	66 (5.2)	0.001	88.4 (185.1)	3.4 (3.8)	0.01	45.0 (5.8)	0.11 NS
Elevated SAA (%) (>10 mg/L)	11 (92)	4 (33)	-	3 (25)	-	9 (64)	1 (7)	-	1 (7)	-
Mean S100A12 in ng/ml (±sd)	240 (172) (11/12)	142 (57) (11/12)	0.05	273 (330) (11/12)	0.70 NS	284.1 (255.5)	73.4 (51.4)	0.01	76.4 (44.5)	0.01
Elevated S100A12 (%) (>130 ng/ml)	6/11 (55)	6/11 (55)	-	5/11 (45)	-	10/11 (71)	1 (7)	-	2 (14)	-
Remission (MWS-DAS <5 plus normal CRP and SAA)										
Patients in remission (%)	NA	8 (67)	-	9 (75)	-	NA	13 (93)	-	13 (93)	-

Sdv, standard deviation. ^aShort-term end point was 14 days for anakinra and 8 days for canakinumab, based on the specific pharmacokinetic features of each drug. ^bMedian long-term end point was 12 (5 to 14) months for anakinra and 11 (6 to 15) months for canakinumab.

Atingiram a remissão clínica e laboratorial avaliada no dia 14, 67% dos doentes tratados com anacinra, e atingiram a remissão clínica e laboratorial no dia 8, 93% dos doentes tratados com canacinumab. No final do estudo, atingiram a remissão clínica e laboratorial 75% dos doentes no grupo anacinra e 93% dos doentes no grupo canacinumab.

De acordo com a empresa, no grupo do canacinumab, não existiram diferenças na taxa de resposta entre os doentes naives e os que mudaram de terapêutica. Ainda de acordo com a empresa, também não se observaram diferenças entre os doentes que mudaram de terapêutica (de anacinra para canacinumab) por resistência ao anacinra e os que mudaram por preferência pessoal. Não são apresentados dados que suportem estas afirmações.

Segurança

No grupo anacinra, não se observaram eventos adversos graves. Eventos adversos ligeiros incluíram reações no local da injeção em 42% dos doentes, aumento de peso ≥ 5Kg em 33% dos doentes e infeções respiratórias superiores em 33% dos doentes.

No grupo do canacinumab um doente desenvolveu vertigens que foram consideradas evento adverso grave porque requereu hospitalização, tendo a vertigem resolvido espontaneamente e o doente continuado em terapêutica. Não ocorreram reações no local da injeção. Ocorreram sintomas respiratórios superiores em 4/14 doentes (29%) e cefaleias transitórias em 2/14 doentes (14%) dos doentes.

Não existem quaisquer dados adicionais de segurança comparativa.

6. Avaliação da evidência por *outcome*

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

A qualidade da evidência foi classificada como muito baixa para todos os *outcomes*. A qualidade global da evidência foi classificada como muito baixa.

Esta classificação baseou-se no facto de se tratar de um estudo observacional, em que os mesmos doentes (21 doentes com MWS) foram submetidos sequencialmente às terapêuticas em comparação, não se tratando portanto de grupos paralelos. As características basais dos grupos em comparação apresentavam diferenças significativas: por exemplo, o grupo anacinra apresentava maior atividade basal da doença, avaliada pelo MSW-DAS, do que o grupo canacinumab (100% no grupo anacinra e 75% no grupo canacinumab apresentavam MWS severo [score>10], sendo os scores médios nos dois grupos de 13 vs 6); simultaneamente, a maior parte dos doentes no grupo canacinumab tinham sido previamente tratados, ao contrário dos doentes do grupo anacinra. De referir que não existem dados de análise estatística comparativa entre os grupos, mas apenas uma análise comparativa entre os resultados em duas datas diferentes dentro de cada um dos grupos. Estes problemas metodológicos tornam os resultados não interpretáveis.

7. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão analisou o benefício adicional do anacinra na indicação *“no tratamento de adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais com um peso corporal de 10 kg ou superior para o tratamento de Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), incluindo: Doença Inflamatória Multissistémica de Início Neonatal (NOMID)/Síndrome Crónica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA), Síndrome de Muckle-Wells (MWS), e Síndrome Autoinflamatória Familiar induzida pelo Frio (FCAS)”*.

A evidência comparativa disponível, que comparou o tratamento com anacinra com o tratamento com canacinumab, em doentes com síndrome de Muckle-Wells, incluiu um estudo observacional, em que os mesmos doentes (21 doentes com MWS) foram submetidos sequencialmente às terapêuticas em comparação, não se tratando portanto de grupos paralelos. As características basais apresentavam-se desequilibradas entre grupos: por exemplo, o grupo anacinra apresentava maior atividade basal da doença avaliada pelo MSW-DAS (100% no grupo anacinra e 75% no grupo canacinumab apresentavam MWS severo [>10], sendo os scores médios nos dois grupos de 13 vs 6); simultaneamente, a maior parte dos doentes no grupo canacinumab tinham sido previamente tratados, ao contrário dos doentes no grupo anacinra. Adicionalmente, não existem dados de análise estatística comparativa entre os grupos, mas apenas comparações entre duas datas diferentes em cada grupo. Estes problemas metodológicos tornam os resultados não interpretáveis.

Assim, a Comissão considera que a evidência submetida não é apropriada para responder ao problema de decisão. A Comissão recomenda que o anacinra não seja participado nesta indicação.

A empresa após tomar conhecimento da recomendação contestou as conclusões da recomendação, afirmando *“que os critérios de avaliação deveriam ter em consideração as particularidades do medicamento e da indicação terapêutica em avaliação. (...) No relatório de avaliação recebido é referido que a qualidade da evidência comparativa apresentada, um estudo observacional, baseado nos dados comparativos de um registo prospetivo dos doentes com MWS tratados com anacinra ou com o comparador canacinumab, é muito baixa. Somos da opinião de que os princípios definidos no documento “Metodologia para Avaliação Farmacoterapêutica” emitido pela CATS devem ser aplicados com a devida adaptação em situação de doenças ultra-raras, nas quais o recrutamento de doentes para ensaios clínicos e o desenho de ensaios clínicos sem os vieses detalhados nesta norma se tornam impraticáveis.*

Note-se adicionalmente que o canacinumab apenas está indicado em doentes a partir dos 2 anos de idade versus a indicação ser a partir de 8 meses de idade para anacinra”.

A Comissão concorda que a avaliação de medicamentos para tratar doenças ultra-raras apresenta particularidades que devem ser tidas em conta. Contudo, o sentido da recomendação da CATS não resultou do facto de se tratar de um estudo observacional, mas de os grupos em comparação apresentarem diferenças substanciais que podem invalidar qualquer esforço comparativo, e de a empresa não ter sequer tentado fazer uma comparação em termos estatísticos (não existem dados de análise estatística comparativa entre os grupos, mas apenas comparações intra-grupos).

A Comissão reconhece que na população com idades entre 8 meses e 2 anos não existe qualquer alternativa aprovada (o canacinumab está aprovado a partir dos 2 anos), e esta questão é da maior relevância e apresenta particularidades adicionais. Assim, a Comissão solicitou à empresa dados de tratamento com anacinra na população com síndrome de Mucke-Wells e idade entre os 8 meses e os 2 anos.

Com a data de 31 de Janeiro de 2018, a empresa submete a evidência que, do seu ponto de vista, suporta a utilização de anacinra na síndrome de Mucke-Wells em crianças entre os 8 meses e 2 anos. Trata-se de uma descrição de casos pontuais que, no seu conjunto, sugerem que o anacinra parece ser razoavelmente eficaz e seguro nesta população. Uma vez que não existem alternativas nesta população a Comissão considera a evidência submetida aceitável.

Assim, a Comissão altera o sentido da sua recomendação, recomendando que o anacinra seja financiado para tratamento de doentes com síndrome de Mucke-Wells com idades entre os 8 meses e 2 anos.

8. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão analisou o benefício adicional do anacinra na indicação “no tratamento de adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais com um peso corporal de 10 kg ou superior para o tratamento de Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), incluindo: Doença Inflamatória Multissistêmica de Início Neonatal (NOMID)/Síndrome Crônica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA), Síndrome de Muckle-Wells (MWS), e Síndrome Autoinflamatória Familiar induzida pelo Frio (FCAS)”.

A evidência comparativa disponível, que comparou o tratamento com anacinra com o tratamento com canacinumab, em doentes com síndrome de Mucke-Wells, apresentou graves problemas metodológicos que tornam os resultados não interpretáveis.

Assim, a Comissão considera que a evidência submetida não é apropriada para responder ao problema de decisão. A Comissão recomenda que o anacinra não seja financiado no tratamento de doentes com síndrome de Mucke-Wells, com idade igual ou superior a 2 anos.

Na população com síndrome de Mucke-Wells e idades entre 8 meses e 2 anos, por inexistência de alternativas terapêuticas, a Comissão considerou a evidência submetida aceitável, recomendando que o anacinra seja financiado.

9. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custo de tratamento entre o medicamento em avaliação vs Illaris (canacinumab). O custo da terapêutica com Kineret (anacinra) é inferior.

O medicamento 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.

10. Conclusões

O medicamento Kineret (Anacinra) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para o *tratamento de adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais com um peso corporal de 10 kg ou superior para o tratamento de Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), incluindo: Doença Inflamatória Multissistêmica de Início Neonatal (NOMID)/Síndrome Crônica Infantil Neurológica, Cutânea e Articular (CINCA), Síndrome de Muckle-Wells (MWS), e Síndrome Autoinflamatória Familiar induzida pelo Frio (FCAS).*

A evidência comparativa submetida, que comparou o tratamento com anacinra com canacinumab em doentes com síndrome de Mucke-Wells, apresentou graves problemas metodológicos que tornam os resultados não interpretáveis.

Assim, a Comissão considera que a evidência submetida não é apropriada para responder ao problema de decisão. A Comissão recomenda que o anacinra não seja financiado no tratamento de doentes com síndrome de Mucke-Wells, com idade igual ou superior a 2 anos.

Na população com síndrome de Mucke-Wells e idades entre 8 meses e 2 anos, e por inexistência de alternativas terapêuticas, a Comissão considerou a evidência submetida aceitável nesse contexto, recomendando que o anacinra seja financiado nesta população.

O custo da terapêutica com Kineret (anacinra) é inferior ao custo da terapêutica com Ilaris (canacinumab).

12. Referências bibliográficas

1. Relatório Farmacoterapêutico (Anacinra para o tratamento de Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina). INFARMED IP. 14 de novembro de 2017
2. Relatório de Valor terapêutico Acrescentado submetido pela empresa
3. Lepore L et al. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with anakinra. *J Pediatr* 2010; 157: 310-315
4. Kuemmerle-Deschner JB et al. Efficacy and safety of anakinra therapy in pediatric and adult patients with the autoinflammatory Muckle-Wells syndrome. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 840-849
5. Hoffman HM et al. Prevention of cold-associated acute inflammation in familial cold autoinflammatory syndrome by interleukin-1 receptor antagonist. *Lancet.* 2004; 364: 1779-1785
6. Kuemmerle-Deschner JB et al. Treatment of Muckle-Wells syndrome: analysis of two IL-1-blocking regimens. *Arthritis Research & Therapy* 2013; 15: R64
7. Metodologia de Avaliação Farmacoterapêutica. Versão 2.0. de 23 de Novembro de 2016. Acessível em <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1963929/Metodologia+CATS/77f97467-01a9-4a82-8012-d6a608f420e1>