

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

KINERET (ANACINRA)

Doença de Still: adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais, com um peso corporal de 10 kg ou superior, para o tratamento da doença de Still, incluindo a Artrite Idiopática Juvenil Sistémica (SJIA) e a Doença de Still do adulto (AOSD), com manifestações sistémicas ativas de uma atividade moderada a elevada da doença, ou em doentes com uma atividade persistente da doença após tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou com glucocorticoides.

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei nº 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 27/05/2022

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Anacinra

Nome do medicamento: Kineret

Apresentação: Embalagem contendo 7 seringas pré-cheias de solução injetável a 100 mg/0,67 ml, registro n.º 5591342

Titular da AIM: Swedish Orphan Biovitrum, AB

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

Kineret é indicado em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais, com um peso corporal de 10 kg ou superior, para o tratamento da doença de Still, incluindo a Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (SJIA) e a Doença de Still do adulto (AOSD), com manifestações sistêmicas ativas de uma atividade moderada a elevada da doença, ou em doentes com uma atividade persistente da doença após tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou com glucocorticoides.

Kineret pode ser administrado em monoterapia ou em associação com outros anti-inflamatórios e com fármacos modificadores da evolução da doença reumatisal (DMARDs).

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kineret (Anacinra) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na seguinte indicação terapêutica: em adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais, com um peso corporal de 10 kg ou superior, para o tratamento da doença de Still, incluindo a Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (SJIA) e a Doença de Still do adulto (AOSD), com manifestações

sistémicas ativas de uma atividade moderada a elevada da doença, ou em doentes com uma atividade persistente da doença após tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou com glucocorticoide. Kineret pode ser administrado em monoterapia ou em associação com outros anti-inflamatórios e com fármacos modificadores da evolução da doença reumatisal (DMARDs).

Face ao comparador melhores cuidados de suporte foi concluído haver sugestão de benefício adicional, não quantificável.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O custo da terapêutica com Kineret (anacinra) é inferior ao custo da terapêutica com melhores cuidados de suporte.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A doença de Still do adulto é uma doença auto-inflamatória poligénica semelhante à artrite idiopática juvenil (AIJ) sistémica, descrita por George Still em crianças, em que a interleucina 1 (IL-1) desempenha um papel central. Trata-se de uma doença rara, de causa desconhecida, que afeta ambos os sexos e qualquer idade. Quando surge antes dos 16 anos é designada por AIJ sistémica (anteriormente conhecida por doença de Still). Na idade adulta afeta sobretudo adultos jovens e designa-se por doença de Still do adulto.

As poucas estimativas publicadas da frequência da doença de Still do adulto em populações europeias apontam para uma prevalência inferior a 10 casos por 100.000 habitantes e uma taxa de incidência inferior a 1 caso por 100.000 habitantes-ano. Se as estimativas apontadas para o Reino Unido forem aplicadas à população residente em Portugal, o número de casos prevalentes em adultos no nosso país estará entre 70 e 150 e o número de casos incidentes entre 10 e 20 por ano. Já para a forma sistémica da AIJ, as estimativas de prevalência e de incidência calculadas numa revisão sistemática com base em estudos maioritariamente europeus e norte-americanos foram 3,1/100.000 (intervalo de confiança a 95%: 2,7-3,6) e 0,6/100.000 (IC 95%: 0,5-,07), respetivamente. Se aplicadas à população residente em Portugal com idade até aos 14 anos (ainda que o ponto de corte devesse ser 16 anos, as estimativas acessíveis imediatamente no INE são calculadas nos grupos quinquenais 0-4, 5-9, 10-14 e 15-19 anos, pelo que a estimativa do número de casos resultante é conservadora) espera-se um número de casos prevalentes entre 38 e 52 e um número de casos incidentes anual entre 7 e 10.

As manifestações clínicas características incluem a febre alta, o exantema evanescente e a artrite, embora também possa ocorrer hepatoesplenomegalia, linfadenopatias, serosite, miocardite ou envolvimento de outros órgãos. A doença de Still traduz-se laboratorialmente numa síndrome inflamatória biológica em que a elevação da ferritina é muito característica. O diagnóstico é clínico e por exclusão de outras causas. Enquanto que alguns doentes têm um curso monocíclico, outros têm uma doença policíclica ou com evolução para poliartrite crónica. No decurso da doença podem surgir complicações que colocam a vida em risco (por ex síndrome de ativação macrofágica) e, quando não tratada adequadamente, existe o risco de amiloidose secundária. Pela sua baixa frequência, é escassa a informação quantitativa sobre o prognóstico da doença. Não obstante, num estudo multicêntrico de

100 doentes adultos que preenchiam os critérios de Yamaguchi, verificou-se que 16 morreram ao longo dos 3,5 anos de seguimento. Entre os restantes, a doença teve um curso monocíclico em 29, policíclico em 22 e crónico em 33. No conjunto, esta informação suporta a variabilidade do espectro clínico da doença, mas principalmente a sua potencial gravidade.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O anacinra é um medicamento biológico que neutraliza a atividade da interleucina-1 α (IL-1 α) e da interleucina-1 β (IL-1 β) por competição com a sua ligação ao recetor tipo I da interleucina-1 (IL-1RI). A interleucina-1 (IL-1) tem um papel central na fisiopatologia de várias doenças auto-inflamatórias, incluindo a AIJ sistémica e a doença de Still do adulto.

O tratamento da doença de Still tem como objetivo o controlo da inflamação e a prevenção de complicações tardias. A escolha da terapêutica depende da gravidade das manifestações clínicas e assenta no uso de anti-inflamatórios não esteroides e de corticosteroides. Quando predomina o envolvimento articular podem ser utilizados imunomoduladores tais como o metotrexato. Os medicamentos biológicos inibidores de citocinas pró inflamatórias afiguram-se como uma opção válida em casos de doença mais grave ou em que existe dependência de corticosteroides.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados

Subpopulação	Intervenção	Comparador
AIJ sistémica com manifestações sistémicas ativas	Anacinra	Melhores cuidados de suporte
Doença de Still do adulto com manifestações sistémicas ativas	Anacinra	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) encontram-se definidos na Tabela 2. Foram classificados estes outcomes por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: Outcomes e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de eficácia	
Remissão clínica	Crítico
Resposta clínica (controlo da febre e redução do número de articulações ativas)	Crítico
Normalização de parâmetros inflamatórios	Importante
Efeito poupador de corticoides	Crítico
Melhoria funcional	Importante
Melhoria da qualidade de vida	Crítico
Medidas de avaliação	Classificação da importância das medidas
Medidas de Segurança	
Eventos adversos graves	Crítico
Infeções oportunistas	Crítico
Reações alérgicas	Importante
Eventos adversos que levaram à suspensão	Crítico
Mortalidade	Crítico

5. Descrição dos estudos avaliados

Foi considerada a evidência submetida pela empresa, e foi considerado que os seguintes estudos seriam relevantes para a presente avaliação:

- Estudo randomizado e controlado ANAJIS² para a subpopulação 1 - AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas ativas.
- Estudo randomizado e controlado de Nordstrom et al³ e Metaanálise de Hong et al⁴ para a subpopulação 2 - Doença de Still do adulto com manifestações sistêmicas ativas.
- Os restantes estudos não foram considerados adequados para a presente avaliação pelos seguintes motivos:
 - Estudo randomizado e controlado de Ilowite et al⁵ – a população incluída é a AIJ com curso poliarticular, existindo apenas 9 doentes no grupo de anacinra e 2 no grupo placebo que apresentavam manifestações sistêmicas.
 - Restantes estudos submetidos são estudos prospetivos ou retrospectivos não comparativos.

Estudo ANAJIS²

O estudo ANAJIS² foi um estudo randomizado, multicêntrico, controlado com placebo, duplamente cego, que incluiu 24 doentes com AIJ com manifestações sistêmicas.

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com 2 a 20 anos, com um diagnóstico de AIJ com manifestações sistêmicas, com duração da doença superior a 6 meses, doença sistêmica ativa (febre relacionada com a doença e/ou PCR > 20 mg/l e/ou VS > 20) e atividade da doença significativa no dia 1 com pelo menos 3 dos seguintes critérios apesar do tratamento com prednisolona oral: avaliação global da atividade da doença pelo clínico $\geq 20/100$; efeito global da doença no bem estar determinado pelo doente ou cuidador $\geq 20/100$; Score do questionário de qualidade de vida CHAQ $\geq 0,375/3$; ≥ 2 articulações com artrite ativa; ≥ 2 articulações com limitação de amplitude do movimento não irreversível; VS ≥ 30 .

Os doentes do sexo feminino que entraram no estudo tinham que estar na pré-puberdade, sexualmente inativos ou era requerida a utilização de contraceção eficaz.

Foram critérios de exclusão tratamento prévio com um inibidor IL-1 ou qualquer condição que contraindique o tratamento imunossupressor. Os esteroides intravenosos ou intra-articulares, fármacos imunossupressores e os agentes antirreumáticos modificadores da doença tinham que ser parados pelo menos 1 mês antes do início do estudo ou por períodos mais longos do tempo dependendo da sua semivida.

Desenho do estudo

O estudo foi concebido com 2 partes (figura 1).

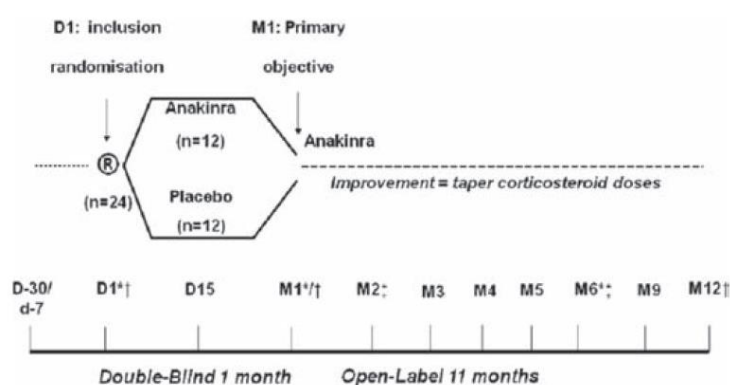


Figura 1 – Desenho do estudo

Outcomes

O outcome primário do estudo foi a proporção dos respondedores ao anakinra (2mg/kg/sc/dia) após 1 mês de tratamento em comparação com o placebo.

Para serem considerados respondedores os doentes tinham que preencher as 3 condições seguintes: Resposta ACRRpedi 30; ausência de febre relacionada com a doença; normalização ou diminuição de 50% da PCR e VS relativamente ao 1º dia.

Foram avaliados como outcomes secundários a taxa de respondedores ACRpedi 30, 50, 70 e 100 (resposta de 30, 50, 70 ou 100% em pelo menos 3 dos 6 critérios para a ARJ); os surtos de doença: o

questionário de qualidade de vida CHAQ; a PCR e a VS. Como objetivo secundário foi avaliado também o número de doentes que chegaram ao M6 com a doença inativa.

A segurança foi avaliada através do registo dos eventos adversos e eventos adversos graves.

Análise estatística

Foi definido que seria expectável uma diferença de pelo menos 60% na percentagem de respondedores entre o grupo do anacinra e o grupo placebo, com até 10% de doentes a melhorar no grupo placebo. Para um erro de tipo I de 5% e um erro de tipo II de 20% seriam necessários 12 doentes em cada grupo.

Resultados

Fluxo de doentes

O estudo incluiu 27 doentes, dos quais 12 foram randomizados, 12 para o grupo do anacinra e 12 para o grupo placebo.

A Figura 2 descreve o fluxo global de doentes.

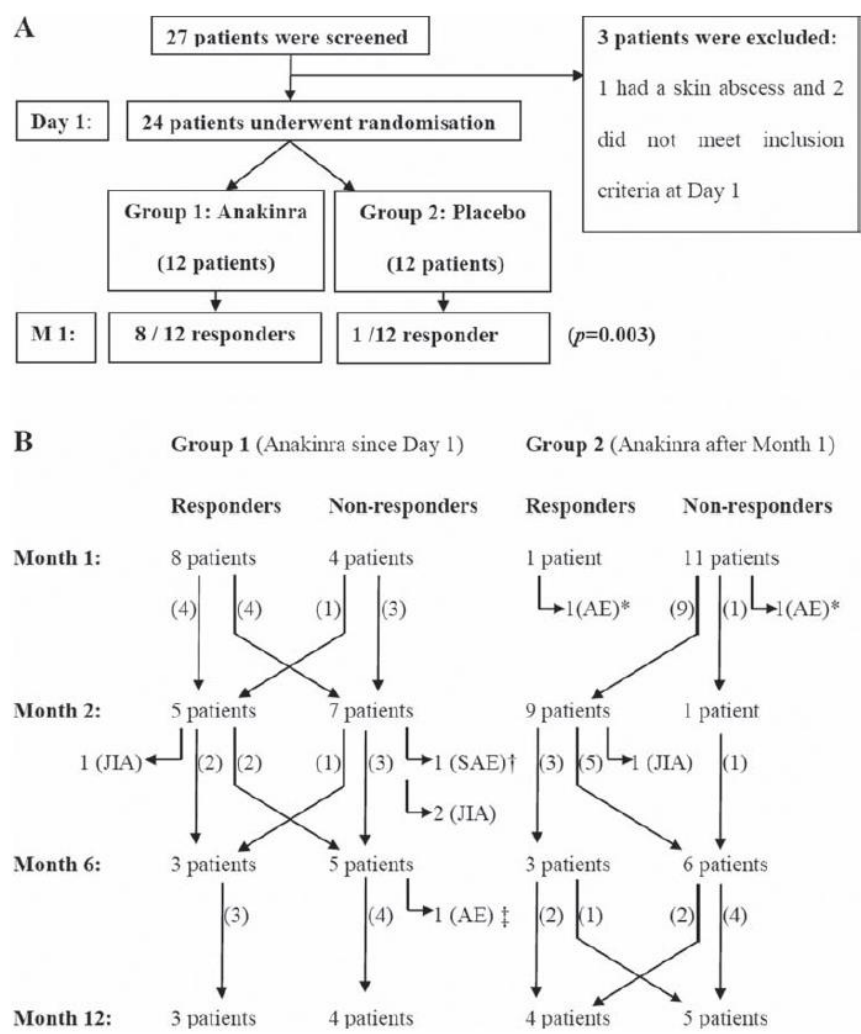


Figura 2 – Fluxo de doentes no estudo

Características basais dos doentes

A tabela 3 mostra as características basais dos doentes incluídos no estudo.

Tabela 3: *Características basais da população no estudo*

Characteristics	Anakinra (n = 12)	Placebo (n = 12)	All patients (n = 24)
Demographic features			
Female, n (%)	7 (58)	8 (67)	15 (63)
Age, mean value, years (SD)	9.5 (5.19)	7.5 (3.73)	8.5 (4.54)
Disease mean duration, years (SD)	4.2 (3.33)	3.2 (1.95)	3.7 (2.73)
Systemic features			
Fever (> 38°C), no. of patients (%)	4 (33.3)	5 (41.7)	9 (37.5)
CRP, mg/l (n≤6), mean value (SD)	66 (64.40)	84 (65.74)	75 (64.35)
ESR first hour (n≤10), mean value (SD)	44 (23.37)	57 (27.85)	50 (25.89)
SAA, mg/l (n≤6.4), mean value (SD)	366 (262)	368 (229)	367 (241)
High serum ferritin*, no. of patients	2	3	5
Joint assessment			
Active joints, mean no. (SD)	16 (13.12)	16 (15.84)	16 (14.23)
Joints with LOM, mean no. (SD)	16 (14.88)	17 (14.91)	17 (14.57)
Global assessments			
Physician's VAS, mean value (SD)	63 (20.57)	57 (29.74)	60 (25.21)
Parent's global VAS, mean value (SD)	50 (24.39)	55 (26.51)	52 (25.04)
Parent's pain VAS, mean value (SD)	50 (25.73)	53 (25.89)	51 (25.28)
CHAQ, mean value (SD)	1.67 (0.845)	1.44 (0.625)	1.55 (0.736)
Treatment with steroids (prednisolone)			
Duration, mean, years (SD)	3.9 (2.93)	2.7 (2.10)	3.3 (2.56)
Daily dose, mean, mg/kg (SD)	0.52 (0.237)	0.66 (0.373)	0.59 (0.313)
Previous treatments with DMARDs, biological agents			
DMARD and/or biological agent, no. of patients	8	11	19
DMARD, no biological agent, no. of patients	3	3	6
DMARD and biological agent, no. of patients	5	8	13
Methotrexate, no. of patients	8	11	19
Etanercept, no. of patients	5	8	13
Others, no. of patients (no. of DMARDs)	4 (7 [†])	4 (6 [‡])	8 (13)

*Ferritin level was highly variable and it was elevated (> 100 µg/l in patients < 13 years, > 200 in female patients > 13 years and > 300 in male patients > 13 years) in only five patients (range 347–3135 µg/l), with low glycosylated ferritin (< 40%) in these five patients (range 14–30%).

[†]Thalidomide (n=2), tocilizumab (n=2, one single infusion, phase II trial), azathioprine (n=1), ciclosporin (n=1), leflunomide (n=1).
[‡]Azathioprine (n=2), thalidomide (n=1), tocilizumab (n=1, one single infusion, phase II trial), ciclosporin (n=1), intravenous immunoglobulins (n=1).

CHAQ, Childhood Health Assessment Questionnaire (0–3); CRP, C-reactive protein; DMARDs, disease-modifying antirheumatic drugs; ESR, erythrocyte sedimentation rate; LOM, joints with limitation of passive motion; SAA, serum amyloid A; VAS, visual assessment (0–100 mm scale) of disease activity by the physician, disease effect on overall wellbeing and pain by the parents.

Eficácia

Foram respondedores 8 de 12 (67%) doentes do grupo do anacinra e 1 de 12 (8%) doentes do grupo placebo, sendo a diferença estatística atingida ($p=0,003$).

Existiu uma diferença significativa a favor do anacinra também no número de articulações com doença ativa, atividade da doença determinada pelo médico, PCR, VS e substância amiloide sérica no M1 (tabela 4).

Tabela 4 – Resultados dos outcomes de eficácia do estudo

Response	Group 1	Group 2	p Value*
	Anakinra (n = 12)	Placebo (n = 12)	
	Number of responders (%)		
Primary objective (modified ACRpedi 30) [†]	8 (67)	1 (8)	0.003
Systemic symptoms responders [†]	8 (67)	1 (8)	0.003
Primary objectives used in other trials			
ACRpedi 30 responders	11 (92)	7 (58)	0.059
ACRpedi 30 and no fever [‡]	11 (92)	6 (50)	0.025
ACRpedi 30, no fever and CRP <15 mg/l [§]	10 (83)	3 (25)	0.004
Modified ACRpedi 50, 70 and 100 response [†]			
Modified ACRpedi 50 responders	7 (58)	0	0.005
Modified ACRpedi 70 responders	5 (42)	0	0.038
Modified ACRpedi 100 responders	0	0	1
Response to individual variables	Mean variation from D1 to M1 (%)		p Value [¶]
CRP	-71	-16	0.001
ESR	-64	-18	0.002
SAA	-70	-2	<0.001
Number of active joints	-46	-18	0.040
Number of joints with LOM	-36	-20	0.148
CHAQ	-37	-9	0.236
Physician's disease activity assessment ^{**}	-63	-20	0.002
Parent/patient's global assessment ^{**}	-36	-23	0.544
Parent/patient's assessment of pain ^{**}	-29	-21	0.219

* χ^2 Test.

[†]Body temperature <38°C for more than 7 days, CRP and ESR normalised or decreased by at least 50% (=systemic symptoms responders) and also, in responders to the trial primary objective, ACRpedi 30, 50, 70 or 100 (whichever level is indicated) response compared with D1.

[‡]Body temperature <38°C for more than 7 days and ACRpedi 30 response compared with D1.

[§]Body temperature <38°C for more than 7 days, CRP <15 mg/l and ACRpedi 30 response compared with D1 as in a recent trial with the anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab.

[¶]Mann-Whitney test.

^{**}Using a visual analogue scale (0–100 mm).

ACRpedi 30, American College of Rheumatology Pediatric 30 response; CHAQ, Childhood Health Assessment Questionnaire; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; LOM, joints with limitation of passive motion; SAA, serum amyloid A.

Segurança

Os efeitos adversos encontram-se reportados na Tabela 5.

Fase aberta do estudo

Entraram na fase de prolongamento aberto 22 doentes do estudo.

Dos 10 doentes do grupo placebo que entraram 9 tiveram resposta ao M2.

A dose de prednisolona foi reduzida após M1 (como era permitido de acordo com o protocolo), continuaram o estudo até ao M6 17 doentes e existiu uma redução na dose média de prednisolona.

Atingiram M12 16 doentes, entre os quais 7 respondedores, tendo 6 parado a corticoterapia e 5 tinham doença inativa.

Tabela 5: Eventos adversos do estudo

Adverse event	Part A (double-blind)		Part 2 (M1–12) (open label)
	Group 1 Anakinra	Group 2 Placebo	Anakinra
Number of patients (patient-years*)	12 (1)	12 (1)	22 (15.17)
Any AE, no. (/patient-year) [†]	14 (14)	13 (13)	89 (5.71)
Serious AE, no. (/patient-year)	0 (0)	0 (0)	5 (0.33) [‡]
Pain to injection, no. (/patient-year)	8 (8)	6 (6)	15 (0.99)
Post-injection erythema, no.	3	1	6 (0.40)
Infections, no. (/patient-year)	2 (2)	2 (2)	44 (2.90)
ENT infections and laryngitis, no.	1	1	20
Bronchitis, no.	0	0	8
Gastroenteritis, no.	1	1	3
Skin infections, no.	0	0	4
Other infections, no.	0	0	9 [§]
Vomiting, abdominal pain, no.	0	1	9
Other AE [¶] , no. (/patient-year)	0 (0)	2 (2)	10 (0.66)

*Patient-years = 12 patients in each group followed up for 1 month during the double-blind phase, 22 patients exposed to study treatment for a total of 182 months during the open-label phase (eight patients were withdrawn from the trial between M1 and M6).

[†]Disease activity/flare was not systematically recorded as an AE.

[‡]Infections in four patients, vertebral collapse in one patient (these five patients continued the trial), skin and digestive symptoms leading to the diagnosis of Crohn's disease in one patient.

[§]Varicella (n=3), vulvar candidiasis (n=2), isolated fever (n=2), atypical pneumonitis, urinary tract infection. Favourable outcome in all cases, no patient withdrawn from the trial.

[¶]Skin lesions (n=5), haematuria (n=2), back pain (n=2), dental fracture, asthenia, vertigo.

Estudo de Nordstrom et al³

Foi um estudo randomizado, multicêntrico, controlado, que incluiu doentes com doença de Still de início no adulto (AOSD).

CrITÉRIOS de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes com AOSD, com tratamento com corticoides e possivelmente um DMARD durante ≥ 2 meses antes da randomização, refratários a corticoides e DMARD, definidos como a presença de doença ativa apesar de prednisolona ≥ 10 mg/dia com ou sem DMARD concomitante.

Desenho do estudo

Tratou-se de um estudo aberto, randomizado (1:1), multicêntrico, com 2 grupos paralelos com AOSD refratária. O objetivo era o seguimento de 3 variáveis clínicas indicativas de remissão durante 24 semanas nos doentes a realizar anacinra ou um DMARD (MTX, AZA, LEF, CSA ou SSZ) associados a corticoides. Um período de extensão de 28 semanas, com troca ou adição de tratamento com o comparador era possível caso não ocorresse melhoria nas 24 semanas.

Outcomes

O outcome primário do estudo foi a remissão de acordo com critérios pré-especificados às 8 semanas (apirexia ou normalização dos valores de ferritina ou PCR; normalização do edema e dor nas articulações).

Após as 4 semanas era possível um aumento da dose dos DMARD, mas não dos corticóides.

Foi ainda avaliada a qualidade de vida com o questionário SF-36, bem como avaliações da qualidade global de saúde ou específicas da doença.

A segurança foi avaliada através do registo dos eventos adversos.

Análise estatística

O número de doentes necessário para se obter um poder estatístico adequado era de 30 em cada braço.

Resultados

Fluxo de doentes

Foram incluídos no estudo 22 doentes, 12 no grupo do anakinra e 10 no grupo dos DMARD (6 MTX, 2 AZA, 2 LEF).

Características basais dos doentes

A tabela 6 mostra as características basais dos doentes incluídos no estudo.

Tabela 6: Características basais da população no estudo

Characteristic	DMARD, n = 10	Anakinra, n = 12
Women/men	5/5	6/6
Age, mean (SD) yrs	39 (17)	39 (18)
Duration of disease, mo, median (range)	19 (3–204)	14 (2–240)
CRP, mg/l, mean (range)	25 (0.2–116)	25 (0.5–104)
Ferritin, μ g/l, mean (range)	186 (17–680)	354 (18–1740)*
ESR, mm/h, mean (range)	17 (1–37)	24 (5–84)
White blood cell count, mean (range)	13.2 (7.4–21.4)	10.6 (3.6–22.4)
Platelet count, mean (range)	298 (234–417)	355 (158–573)
Physician global, mm, mean (range)	21 (2–43)	21 (6–45)
Patient global, mm, mean (range)	28 (0–65)	25 (3–60)
Swollen joints, mean (range)	2 (0–10)	2 (0–13)
Tender joints, mean (range)	3 (0–14)	4 (0–20)
Fever, n (%)	1 (10)	1 (8)
Rash, n (%)	8 (80)	9 (75)
Prednisolone dose, mg, mean (range)	18.5 (10–25)	22.5 (10–60)*
Drug therapy (patients on drug)	MTX 6, AZA 3, LEF 1	anakinra 12

* Significant difference ($p < 0.001$). CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; MTX: methotrexate; AZA: azathioprine; LEF: leflunomide; DMARD: disease-modifying antirheumatic drug.

Eficácia

Atingiram a remissão na semana 4 do estudo 6 de 12 (50%) doentes do grupo do anacinra e 3 de 10 (30%) dos doentes do grupo dos DMARD. Na semana 8 atingiram a remissão 7 de 12 (58%) doentes do grupo do anacinra e 5 de 10 (50%) dos doentes do grupo dos DMARD. Na semana 24 atingiram a remissão 6 de 12 (50%) doentes do grupo do anacinra e 2 de 10 (20%) dos doentes do grupo dos DMARD. Não foi atingida diferença estatística.

Existiu uma redução da dose de corticoides em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa entre os 2 grupos.

A PCR também normalizou na semana 8 em ambos os grupos sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Ocorreu uma melhoria significativa do componente físico da escala de qualidade de vida SF-36 ($p=0,011$) favorável ao anacinra, não existindo diferença significativa no componente mental (Figura 3).

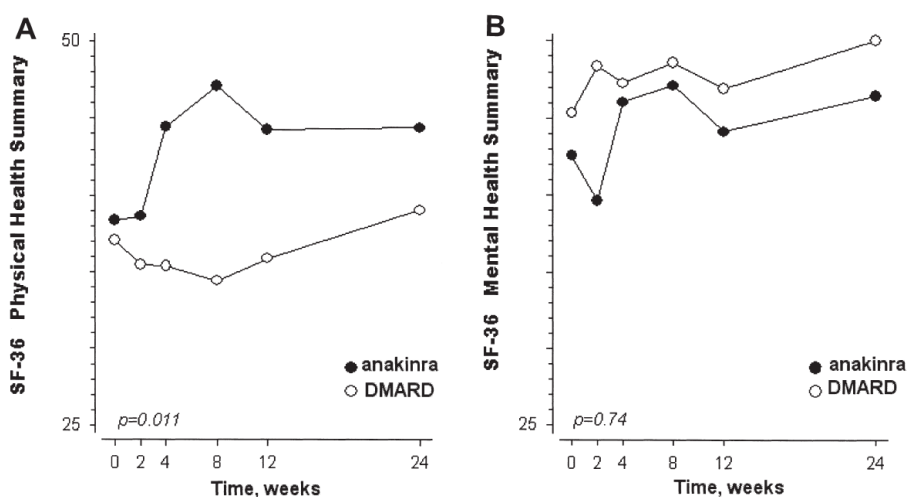


Figura 3 – Resultados do SF-36 nos 2 grupos do estudo.

Segurança

Não ocorreram eventos adversos graves no estudo.

Não foram reportados eventos adversos no estudo a não ser reações no local da injeção no grupo do anacinra.

Fase aberta do estudo

A fase de extensão de 52 semanas foi completada por 17 doentes. Dos 9 doentes do grupo do anacinra 8 estavam a realizar apenas anacinra e 1 a realizar anacinra + metotrexato. Apenas 3 doentes do grupo dos DMARD estavam na mesma terapêutica na semana 52, os restantes mudaram para anacinra (isolado ou em associação) e 1 para infliximab.

Dos 14 doentes que estavam a realizar anacinra 7 estavam em remissão às 52 semanas, bem como 2 dos 3 doentes a realizar DMARD.

Meta-análise de Hong et al⁵

Desenho de estudo

A pesquisa incluiu a PubMed, Embase e a *Cochrane Library Database*, para avaliar anacinra no tratamento da AOSD. A figura 4 mostra o fluxograma da revisão sistemática.

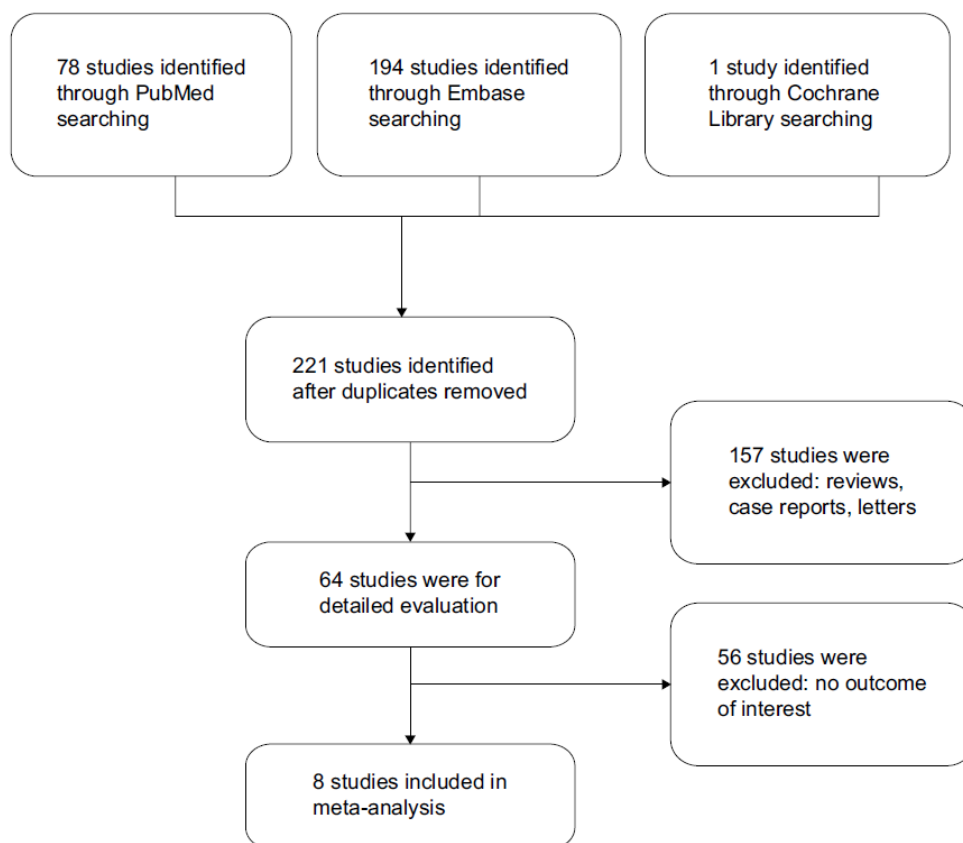


Figura 4: Fluxograma da revisão sistemática

Critérios de inclusão e exclusão

A pesquisa incluiu os estudos selecionados que incluíram doentes com AOSD, que reportassem a eficácia de anacinra nos doentes com AOSD, quer sejam estudos prospetivos ou retrospectivos com ou sem grupo controlo.

Foram excluídos os estudos que não apresentassem dados suficientes para análise da eficácia e segurança do anacinra.

Outcomes

Os *outcomes* selecionados foram a taxa de remissão, a poupança de corticoides, a eficácia em parâmetros clínicos e laboratoriais e parâmetros de segurança.

Análise estatística

Os dados foram extraídos dos estudos e realizada uma meta-análise dos resultados apresentados. Os resultados do anacinra foram comparados com os do grupo controlo e foram determinados os OR e os intervalos de confiança a 95% a comparar o anacinra com o grupo controlo.

Resultados

Foram selecionados 8 estudos que preenchiam os critérios de inclusão pré-definidos.

A tabela 7 apresenta as características principais dos estudos incluídos.

Tabela 7 – Estudos incluídos na metanálise

Author	Year	Country/ region	Mean age (years)	Disease duration at anakinra start	Treatment arm	Study duration	Study quality score
Lequerré et al ²⁸	2008	France	38.1	7.8 years [†]	Anakinra 100 mg/day	17.5 months [†]	6
Nordström et al ²⁹	2012	Europe*	39	14 months [‡]	Anakinra 100 mg/day	24 weeks	8
			39	19 months [‡]	DMARD treatment [#]	24 weeks	
Cavalli et al ³⁰	2013	Italy	–	5 years [†]	Anakinra 100 mg/day	At least 24 months	4
Gerfaud-Valentin et al ¹³	2014	France	36	4 months [‡]	Anakinra 100 mg/day	27.8 months [†]	7
Giampietro et al ³¹	2013	France	33.3	9.3 years [†]	Anakinra 100 mg/day	23 months [†]	6
Laskari et al ³²	2011	Greece	32	7 months [‡]	Anakinra 100 mg/day	15 months [‡]	6
Iliou et al ³³	2013	Greece	38.3	3.5 months [†]	Anakinra 100 mg/day	7 years [‡]	6
Giampietro et al ³⁴	2010	France	40.6	9.4 years [†]	Anakinra 100 mg/day	30.7 months [†]	5

Notes: *Patients in Finland, Norway, and Sweden were included for study. [†]Mean time. [‡]Median time. [#]Six patients with methotrexate (10–25 mg weekly, oral), three patients with azathioprine (1–3 mg/kg/day, oral), and one patient with leflunomide (20 mg/day, oral).

Abbreviation: DMARD, disease-modifying antirheumatic drugs.

Eficácia

Foram incluídos dados dos 8 estudos, incluindo um total de 134 doentes para avaliar o efeito do anacinra na remissão da AOSD. A taxa de remissão do anacinra foi de 81,7% (IC 95% de 69,5 a 89,7%). A taxa de remissão completa do anacinra foi de 66,8% (IC 95% de 56,9 a 75,3%) (Figura 5).

Foi avaliado o efeito comparativo do anacinra com o grupo controlo, sendo incluídos 4 estudos na avaliação, sendo o OR de 0,16 (IC 95% 0,06 a 0,44), $p < 0,001$ (Figura 5).

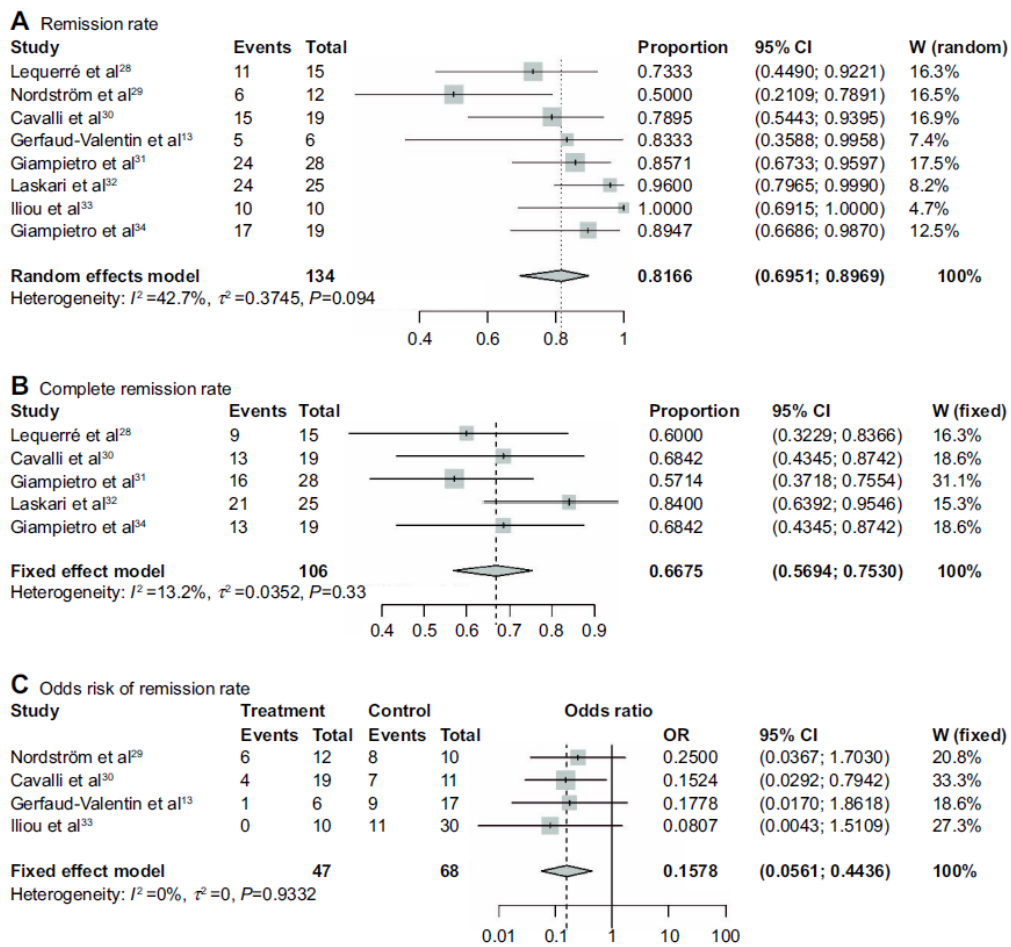


Figura 5 – Taxa de remissão e taxa de remissão completa do anacinra.

O anacinra associou-se a uma diminuição da dose ou suspensão dos corticoides realizados pelos doentes (Figura 6).

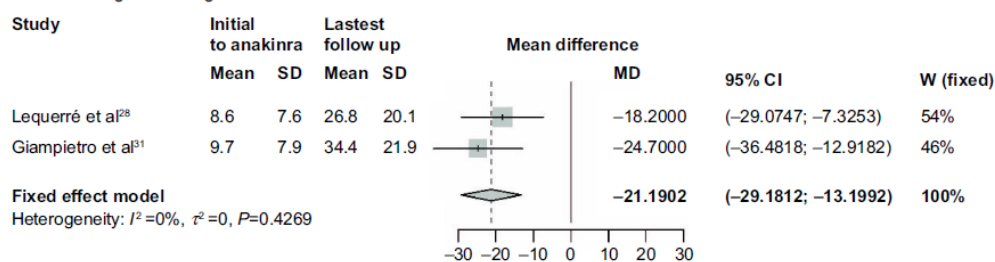
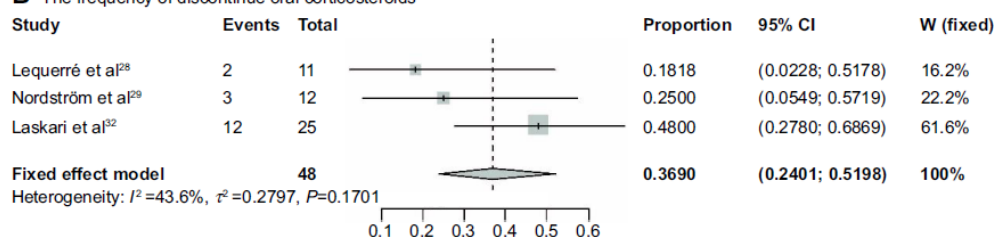
A The changes of dosage of corticosteroid**B** The frequency of discontinue oral corticosteroids

Figura 6 – Redução da dose e suspensão de corticoides com a utilização de anacinra.

O anacinra reduziu de forma significativa os parâmetros clínicos e laboratoriais dos doentes com AOSD (Tabela 8).

Tabela 8 – Efeito do anacinra sobre os parâmetros clínicos e laboratoriais da AOSD

Study	Year	At anakinra onset	At last follow up	P-value*
C-reactive protein level				
Lequerré et al ^{28†}	2008	91.9 (71.8) mg/L	16.6 (20.6) mg/L	0.001
Nordström et al ^{29#}	2012	25.1 mg/L	2.56 mg/L	–
Giampietro et al ^{31†}	2013	82.9 (95.7) mg/dL	15.19 (15.9) mg/dL	–
Laskari et al ^{32‡}	2011	111 (19–318) mg/dL	3.5 (0.4–9) mg/dL	<0.001
Erythrocyte sedimentation rate				
Lequerré et al ^{28†}	2008	74 (33.5) mm/hour	22.1 (24.6) mm/hour	–
Giampietro et al ^{31†}	2013	57.9 (25.3) mm/hour	14.6 (13.1) mm/hour	–
Laskari et al ^{32‡}	2011	75 (26–120) mm/hour	4 (1–15) mm/hour	–
Tender joint count				
Lequerré et al ^{28†}	2008	8.5 (5.9)	1.5 (2.7)	0.0002
Giampietro et al ^{31†}	2013	3.6 (3.2)	1.4 (2.9)	–
Laskari et al ^{32‡}	2011	12 (0–38)	NA	–
Swollen joint count				
Lequerré et al ^{28†}	2008	5.9 (5.8)	0.9 (1.5)	0.0005
Giampietro et al ^{31†}	2013	4.2 (4.5)	1.53 (4.1)	–
Laskari et al ^{32‡}	2011	1 (0–15)	NA	–

Notes: *Significant comparisons of clinical and laboratory parameters at last follow up versus at anakinra onset. †Values indicated are expressed as mean (SD). #Values indicated are expressed as mean. ‡Values indicated are expressed as mean (range).

Segurança

Os dados apresentados por 5 estudos para os eventos adversos mostram que o anacinra é bem tolerado. A taxa de incidência agrupada de eventos adversos é de 9,54% (IC 95% 5,0 a 17,4%).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional do anacinra foi depois analisado para cada *outcome*.

➤ Subpopulação 1 – AIJ sistémica com manifestações sistémicas ativas

Remissão clínica

Não existem dados disponíveis sobre a remissão clínica.

Resposta Clínica

No estudo ANAJIS Foram respondedores 8 de 12 (67%) doentes do grupo do anacinra e 1 de 12 (8%) doentes do grupo placebo, sendo a diferença estatística atingida ($p=0,003$).

Existe, assim, evidência de benefício adicional do anacinra relativamente ao *outcome resposta clínica*.

Normalização de parâmetros inflamatórios

No estudo ANAJIS existiu uma diminuição significativamente maior na PCR com a utilização de anacinra comparativamente ao grupo controlo (-71% vs -16%), $p=0,001$.

No estudo ANAJIS existiu uma diminuição significativamente maior na VS com a utilização de anacinra comparativamente ao grupo controlo (-64% vs -18%), $p=0,002$.

No estudo ANAJIS existiu uma diminuição significativamente maior na substância amiloide A com a utilização de anacinra comparativamente ao grupo controlo (-70% vs -2%), $p<0,001$.

Existe, assim, evidência de benefício adicional do anacinra relativamente ao outcome *normalização de parâmetros inflamatórios*.

Efeito poupador de corticóides

No prolongamento aberto do estudo ANAJIS existiu uma redução significativa e nalguns casos suspensão da corticoterapia, contudo não existem dados comparativos, uma vez que na fase randomizada do estudo não era possível alterar a dose de corticoides.

Assim, não existe evidência de benefício adicional do anacinra relativamente ao outcome *efeito poupador de corticoides*.

Melhoria funcional

No estudo ANAJIS não existe evidência de melhoria significativa funcional.

Assim, não existe evidência de benefício adicional do anacinra relativamente ao outcome *melhoria funcional*.

Melhoria da Qualidade de vida

No estudo ANAJIS não existe evidência de melhoria significativa da qualidade de vida.

Assim, não existe evidência de benefício adicional do anacinra relativamente ao outcome *qualidade de vida*.

Eventos adversos graves

No estudo ANAJIS não ocorreram eventos adversos graves na fase randomizada do estudo.

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

Infeções oportunistas

No estudo ANAJIS não ocorreram infeções oportunistas na fase randomizada do estudo.

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

Reações alérgicas

No estudo ANAJIS não ocorreram reações alérgicas na fase randomizada do estudo.

Assim, não existe evidência de dano adicional do anacinra relativamente ao outcome *reações alérgicas*.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

No estudo ANAJIS não ocorreram interrupções do tratamento por eventos adversos na fase randomizada do estudo.

Assim, não existe evidência de dano adicional do anacinra relativamente ao outcome interrupção do tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com eventos adversos

No estudo ANAJIS não ocorreram mortes por eventos adversos na fase randomizada do estudo.

Assim, não existe evidência de dano adicional do anacinra relativamente ao outcome mortalidade relacionada com eventos adversos.

➤ **Subpopulação 2 – Doença de Still do adulto com manifestações sistémicas ativas**

Remissão clínica

No estudo de Nordstrom atingiram a remissão às 24 semanas 50% (6 doentes) do grupo do anacinra e 20% (2 doentes) do grupo controlo. Salienta-se que o estudo por protocolo para ter poder estatístico deveria ter randomizado 60 doentes e na realidade incluiu apenas 22 doentes.

Na meta-análise de Hong o anacinra associou-se a uma maior taxa de remissão que o grupo controlo, com um OR de 0,16 (IC 95% 0,006 a 0,44), $p < 0,001$.

Assim, existe evidência de benefício adicional do anacinra relativamente ao outcome *remissão clínica*.

Resposta Clínica

Não existem dados disponíveis sobre a resposta clínica.

Normalização de parâmetros inflamatórios

No estudo de Nordstrom existiu uma normalização da PCR quer no grupo do anacinra quer no grupo controlo, sem ser atingido significado estatístico. Salienta-se que o estudo por protocolo para ter poder estatístico deveria ter randomizado 60 doentes e na realidade incluiu apenas 22 doentes.

Na meta-análise de Hong existe diminuição significativa dos parâmetros inflamatórios com o anacinra.

Assim, existe evidência de benefício adicional do anacinra relativamente ao outcome *normalização de parâmetros inflamatórios*.

Efeito poupador de corticóides

No estudo de Nordstrom existiu uma redução de dose de corticóides quer no grupo do anacinra quer no grupo controlo, sem ser atingido significado estatístico. Salienta-se que o estudo por protocolo para ter poder estatístico deveria ter randomizado 60 doentes e na realidade incluiu apenas 22 doentes.

Na meta-análise de Hong existe diminuição da dose de corticóides com o anacinra, mas não são apresentados dados comparativos.

Assim, não existe evidência de benefício adicional do anacinra relativamente ao outcome *efeito poupador de corticoides*.

Melhoria funcional

Na meta-análise de Hong existe melhoria funcional significativa com o anacinra.

Assim, existe evidência de benefício adicional do anacinra relativamente ao outcome *melhoria funcional*.

Melhoria da Qualidade de vida

No estudo de Nordstrom existiu uma melhoria significativamente maior do parâmetro físico da qualidade de vida do SF-36 no grupo do anacinra que no grupo controlo, $p=0,011$. Não existiu diferença estatisticamente significativa no parâmetro mental da qualidade de vida entre os grupos. Salienta-se que o estudo por protocolo para ter poder estatístico deveria ter randomizado 60 doentes e na realidade incluiu apenas 22 doentes.

Assim, não existe evidência de benefício adicional do anacinra relativamente ao outcome *melhoria da qualidade de vida*.

Eventos adversos graves

No estudo de Nordstrom não existiram eventos adversos graves.

Na meta-análise de Hong não ocorreram eventos adversos com o anacinra.

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

Infeções oportunistas

Não existem dados disponíveis sobre as infeções oportunistas.

Reações alérgicas

Não existem dados disponíveis sobre as reações alérgicas.

Interrupção do tratamento por eventos adversos

Não existem dados disponíveis sobre a interrupção do tratamento por eventos adversos.

Mortalidade relacionada com eventos adversos

Não existem dados disponíveis sobre a mortalidade relacionada com eventos adversos.

7. Qualidade da evidência submetida

Foram consideradas as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

Foi também considerado que a evidência disponível para a subpopulação 1 -AIJ sistêmica com manifestações sistêmicas ativas se baseia num estudo randomizado com apenas 12 doentes em cada braço, sendo a qualidade da mesma classificada como baixa dado o reduzido número de doentes incluídos.

Verificou-se que a evidência disponível para a subpopulação 2 -Doença de Still do adulto com manifestações sistêmicas ativas se baseia num estudo randomizado com apenas 22 doentes que foi concluído com cerca de 1/3 dos doentes inicialmente previstos incluídos, não possuindo assim poder estatístico para ser considerado adequado. A Comissão considerou que a meta-análise comparativa incluiu estudos prospetivos e retrospectivos. A qualidade da evidência para esta indicação é desta forma muito baixa.

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

O anacinra nas indicações terapêuticas Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica e Doença de Still do Adulto foi Indicativo de valor terapêutico acrescentado (VTA) face à alternativa comparadora, melhores cuidados de suporte.

Esta conclusão baseia-se nos resultados de 2RCT e 8 estudos observacionais em doentes com AIJ Sistêmica e de 1 RCT e 9 estudos observacionais em doentes com Doença de Still do Adulto. Para cada uma das populações o anacinra mostrou superioridade em relação ao comparador nas variáveis de eficácia selecionadas: obtenção de resposta clínica, remissão clínica, melhoria funcional, efeito poupador de corticoides e normalização de parâmetros inflamatórios. Adicionalmente, os resultados dos estudos abertos sustentam a efetividade do anacinra, com taxas de resposta clínica de 73% na AIJ sistêmica e de 87% na Doença de Still do Adulto.

O perfil de segurança a curto prazo é aceitável, sendo os eventos adversos em regra ligeiros a moderados.

Embora o anacinra tenha mostrado eficácia em primeira linha de tratamento da doença de Still, na generalidade dos estudos apresentados a sua utilização foi após falência de terapêutica de primeira linha, devendo ser esta a população a considerar.

9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o benefício adicional do anacinra, na *“Doença de Still: adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais, com um peso corporal de 10 kg ou superior, para o tratamento da doença de Still, incluindo a Artrite Idiopática Juvenil Sistémica (SJIA) e a Doença de Still do adulto (AOSD), com manifestações sistémicas ativas de uma atividade moderada a elevada da doença, ou em doentes com uma atividade persistente da doença após tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou com glucocorticoides.*

Concluiu-se que existe sugestão de benefício adicional do anacinra não quantificável para a SJIA e para a AOSD.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- O estudo ANAJIS, randomizado, duplamente cego, no qual existiu sugestão de benefício adicional do anacinra relativamente à resposta clínica e normalização de parâmetros inflamatórios.
- Numa meta-análise de estudos randomizados, prospetivos e retrospectivos para o tratamento da AOSD na qual existiu sugestão de benefício adicional do anacinra na remissão clínica, normalização de parâmetros inflamatórios e melhoria funcional.
- Não foram identificados problemas significativos de segurança na utilização de anacinra.

10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise comparativa de custo de tratamento entre o medicamento em avaliação vs melhores cuidados de suporte. 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.

11. Conclusões

Foi analisado o benefício adicional do anacinra, na *“Doença de Still: adultos, adolescentes, crianças e lactentes com 8 meses de idade ou mais, com um peso corporal de 10 kg ou superior, para o tratamento da doença de Still, incluindo a Artrite Idiopática Juvenil Sistémica (SJIA) e a Doença de Still do adulto (AOSD), com manifestações sistémicas ativas de uma atividade moderada a elevada da doença, ou em doentes com uma atividade persistente da doença após tratamento com anti-inflamatórios não esteroides (AINE) ou com glucocorticoides.”*

Foi concluído que existe sugestão de benefício adicional do anacinra não quantificável para a SJIA e para a AOSD.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- O estudo ANAJIS, randomizado, duplamente cego, no qual existiu sugestão de benefício adicional do anacinra relativamente à resposta clínica e normalização de parâmetros inflamatórios.
- Numa meta-análise de estudos randomizados, prospetivos e retrospectivos para o tratamento da AOSD na qual existiu sugestão de benefício adicional do anacinra na remissão clínica, normalização de parâmetros infamatórios e melhoria funcional.
- Não foram identificados problemas significativos de segurança na utilização de anacinra.

12. Referências bibliográficas

1. Relatório de VTA do anacinra submetido pela empresa.
2. Quartier P, Allantaz F, Cimaz R, Pillet P, Messiaen C, Bardin C, et al. 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(5):747-754
3. Nordstrom D, Knight A, Luukkainen R, van Vollenhoven R, Rantalaiho V, Kajalainen A, et al. Beneficial effect of interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset still's disease. An open, randomized, multicenter study. *J Rheumatol*. 2012;39(10):2008-2011
4. Hong D, Yang Z, Han S, Liang X, Ma K, Zhang X. Interleukin 1 inhibition with anakinra in adult-onset still disease: A meta-analysis of its efficacy and safety. *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8: 2345-2357