

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## KINERET (ANACINRA)

*Tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) em doentes adultos com pneumonia com necessidade de oxigénio suplementar (oxigénio de baixo ou alto fluxo) que estão em risco de progressão para insuficiência respiratória grave determinado pela concentração plasmática do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR)  $\geq 6$  ng/ml.*

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

23/09/2024

Kineret (Anacinra)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 16/08/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Anacinra

**Nome do medicamento:** Kineret

**Apresentação(ões):** Kineret, 7 Unidade(s), Solução injetável, 100 mg/0.67 ml, nº registo 5591342

**Titular da AIM:** Swedish Orphan Biovitrum, AB

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) em doentes adultos com pneumonia com necessidade de oxigénio suplementar (oxigénio de baixo ou alto fluxo) que estão em risco de progressão para insuficiência respiratória grave determinado pela concentração plasmática do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR)  $\geq 6$  ng/ml.

### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Kineret (Anacinra) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) em doentes adultos com pneumonia com necessidade de oxigénio suplementar (oxigénio de baixo ou alto fluxo) que estão em risco de progressão para insuficiência respiratória grave determinado pela concentração plasmática do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR)  $\geq 6$  ng/ml.

Face ao comparador *melhores cuidados de suporte, incluindo dexametasona*, o medicamento apresentou evidência indicativa de valor terapêutico acrescentado marginal (menor).

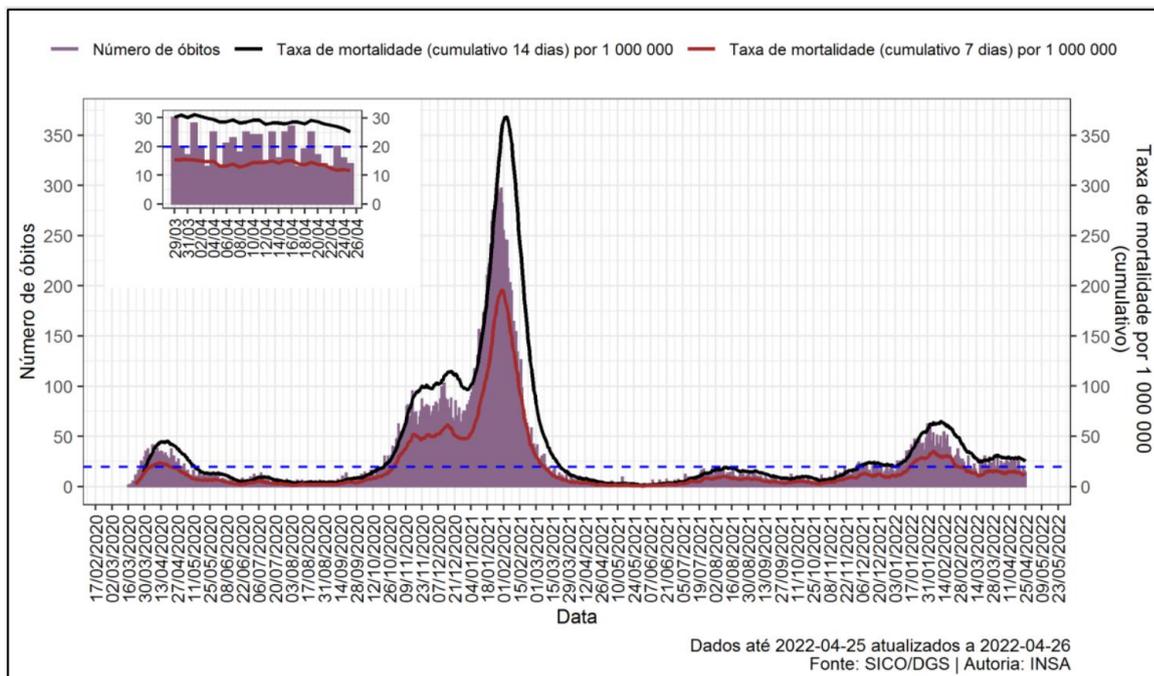
### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

O medicamento Kineret (anacinra), apresenta valor terapêutico acrescentado marginal face a melhores cuidados de suporte incluindo Dexametasona. Foram negociadas as melhores condições para o SNS para utilização deste medicamento na indicação em apreço.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

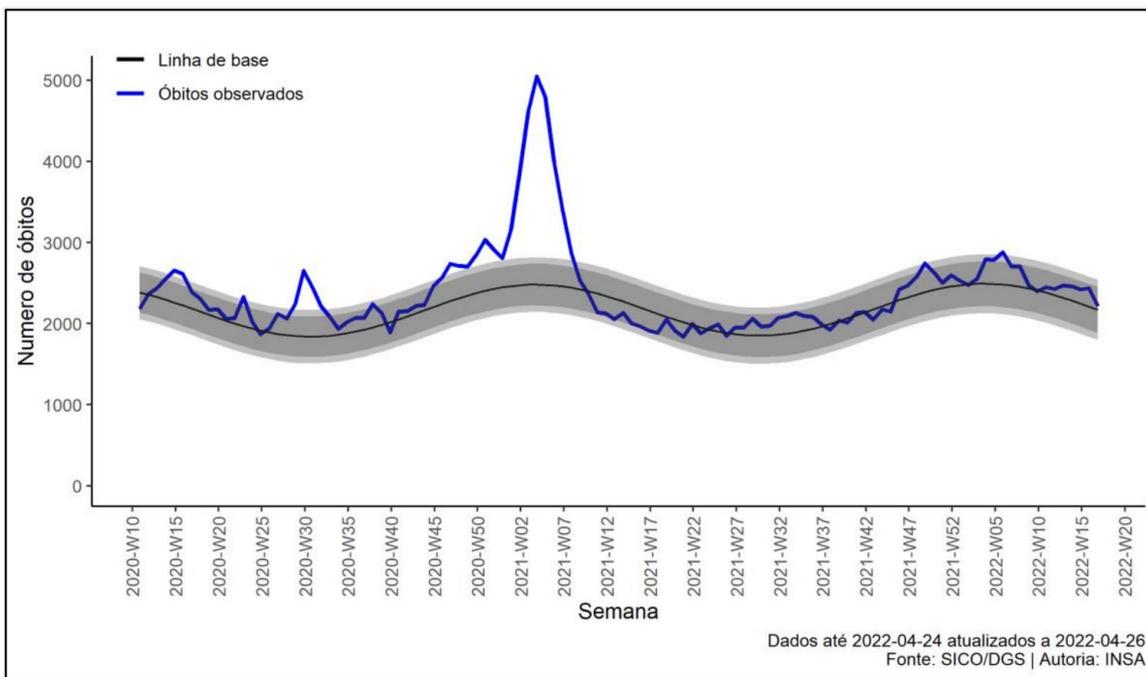
Em 31 de dezembro de 2019 foi reportado na China um *cluster* de casos de pneumonia de etiologia desconhecida com uma fonte de exposição comum num mercado de Wuhan. Foi posteriormente identificado um novo coronavírus como agente causal, que seria denominado SARS-CoV-2. Em 30 de janeiro 2020 a OMS declarou que o surto da doença por este coronavírus (COVID-19) constituía uma Emergência de Saúde Pública de Interesse Internacional (PHEIC). A 11 de março de 2020, o Diretor-Geral da OMS declarou a pandemia COVID-19.

Em Portugal, a mortalidade específica por COVID-19 tem variado ao longo do tempo (fig.1), de acordo com as diferentes vagas epidémicas e variantes víricas, mas tendo sido marcante a diferença registada da fase pré-vacinação para a atualidade. A 26 de abril de 2022, a mortalidade específica por COVID-19 registou um valor de 25,1 óbitos em 14 dias por 1 000 000 habitantes, em tendência decrescente. Este valor é, contudo, ainda superior ao limiar de 20,0 óbitos em 14 dias por 1 000 000 habitantes, definido pelo ECDC.



**Fig. 1** Evolução da taxa de mortalidade específica por COVID-19 (acumulada a 14 dias e a 7 dias por 1 000 000) até 25/04/2022. A linha a tracejado azul corresponde ao limiar definido pelo Centro Europeu de Controlo de Doenças (ECDC). Fonte: SICO | DGS; Autoria: INSA

Também, quando analisamos a mortalidade por todas as causas verificamos que o peso da COVID-19 foi particularmente significativo no 1º trimestre de 2021, encontrando-se atualmente dentro dos valores esperados para a época do ano (fig.2), o que indica reduzido impacto da pandemia na mortalidade, apesar da elevada incidência de novos casos e do valor da mortalidade específica por COVID-19 se encontrar acima do limiar definido pelo ECDC.



**Fig. 2** Evolução da mortalidade semanal por todas as causas entre 02/03/2020 e 26/04/2022. A linha azul corresponde à mortalidade observada, a linha preta à linha de base e as áreas a sombreados ao seu intervalo de confiança a 95% e 99%. Fonte: SICO | DGS; Autoria: INSA

Esta redução do impacto da COVID-19, em Portugal, em termos de morbi/mortalidade, deve-se fundamentalmente à elevada cobertura vacinal atingida no país. De facto, no final de abril 2022, cerca de 92% da população portuguesa tem vacinação primária completa e 61% uma dose de reforço (fig.3).

Destaca-se que esta percentagem é particularmente elevada entre os grupos de maior risco de doença grave/crítica e morte, nomeadamente os idosos, em que a efetividade vacinal na redução de hospitalização e morte tem sido extraordinariamente significativa (fig.4).

### COBERTURA VACINAL | PORTUGAL

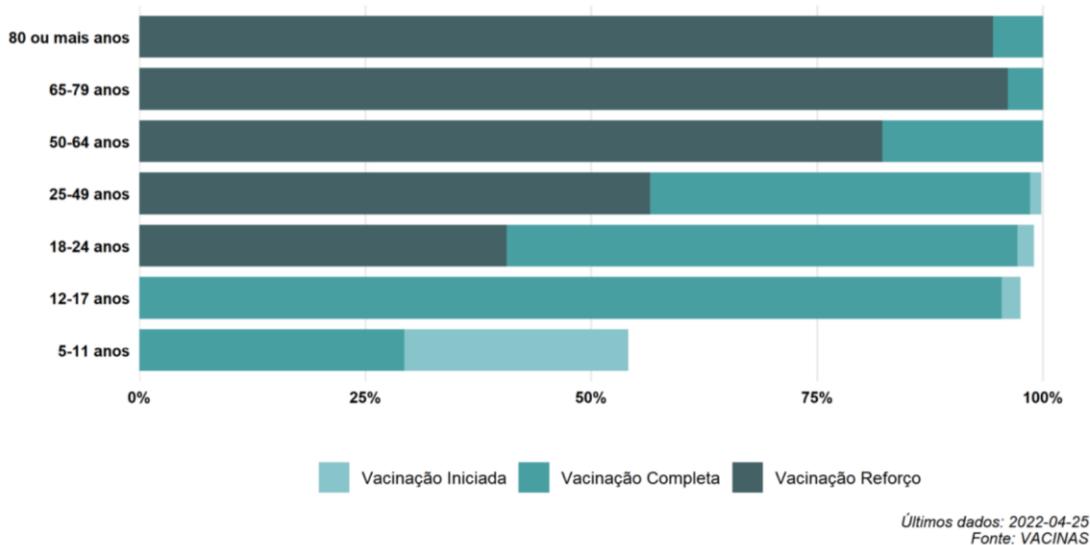


Fig. 3 Portugal – cobertura vacinal por grupos etários

| Grupo etário | Outcome        | Efetividade (%) | IC95 (%)    |
|--------------|----------------|-----------------|-------------|
| 65-79 anos   | Hospitalização | 96,3            | 95,5 a 96,9 |
|              | Óbito          | 91,4            | 89,3 a 93,1 |
| ≥80 anos     | Hospitalização | 90,0            | 88,4 a 91,3 |
|              | Óbito          | 86,3            | 84,3 a 88,0 |

IC95: intervalo de confiança a 95%.

Fonte e autoria: INSA (dados até 25/02/2022 atualizados a 27/04/2022)

Fig. 4 Efetividade da dose de reforço das vacinas contra COVID-19 na população com 65 ou mais anos

Para além das medidas de prevenção não farmacológicas, da vacinação e dos medicamentos antivíricos continua a ser extremamente importante a disponibilidade de fármacos que possam reduzir a mortalidade e morbilidade da doença evitando a sua progressão para formas severas ou reduzindo a sua gravidade quando ela se apresenta em estádios mais avançados, nomeadamente doença grave ou crítica (OMS).

É neste contexto que intervenções que visam atenuar os estados de hiperinflamação que caracterizam as fases avançadas da COVID-19 têm sido estudadas e demonstrado diferentes graus de sucesso. A administração de corticosteróides em todos os doentes com insuficiência respiratória, independentemente do grau de gravidade está recomendada. Nas situações de maior risco de progressão têm sido experimentados diversos agentes imunomoduladores entre os quais os inibidores da JAK baricitinib e tofacitinib, anti-IL-6 como tocilizumab e sarilumab e anacinra (anti-IL-1).

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O anacinra neutraliza a atividade biológica da interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) e da interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) inibindo por competição a sua ligação ao recetor tipo I da interleucina-1 (IL-1RI). A interleucina-1 (IL-1) é uma citocina pro-inflamatória fundamental na mediação de muitas respostas celulares, incluindo aquelas que são importantes na inflamação sinovial. Nos doentes com COVID-19, a progressão de infeção das vias respiratórias inferiores (IVRI) para insuficiência respiratória grave (IRG) é dependente da libertação precoce de IL-1 $\alpha$  de células epiteliais pulmonares infetadas com vírus, o que por sua vez estimula ainda mais a produção de citocinas, incluindo a IL-1 $\beta$ , pelos macrófagos alveolares. O anacinra deve ser administrado na dose de 100 mg subcutâneo/dia durante 10 dias ou até alta clínica. A sua prescrição deve basear-se na estratificação de risco via determinação do valor sérico do biomarcador suPAR. O seu aumento é mais precoce que os marcadores clássicos de inflamação (PCR, D-Dímeros, ferritina, Interleucina-6) e identifica progressão para fase inflamatória da doença. O valor superior a 6 ng/mL permitiu estratificar os doentes de maior risco para progressão da doença.

Após a confirmação de infecção por SARS-CoV-2, quer por teste rápido de antigénio, quer por teste molecular, deverá proceder-se à estratificação de gravidade da doença conforme os critérios de gravidade de apresentação clínica e as comorbilidades do doente, particularmente nas patologias ou condições que aumentem o risco de progressão para doença grave.

A abordagem terapêutica inclui o tratamento sintomático, de suporte e das comorbilidades/doenças crónicas descompensadas.

A corticoterapia é, de todas as terapêuticas disponíveis, aquela cujo benefício no doente com COVID-19 está mais bem estabelecido, sendo por isso o fármaco mais utilizado na prática clínica.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 – Subpopulações e comparadores selecionados

| Subpopulação  | Tratamento | Comparador   |
|---|------------|--|
| Adultos com doença por coronavírus 2019 (COVID-19) e com pneumonia com necessidade de oxigénio suplementar (oxigénio de baixo ou alto fluxo), que estão em risco de progressão para insuficiência respiratória grave determinado pela concentração plasmática do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR) igual ou superior a 6 ng/ml | Anacinra   | Melhores cuidados de suporte, incluindo dexametasona |

#### Termos de comparação

Tabela 2 – Termos de comparação

|   |                          |   |
|---|--------------------------|---|
| Termos de comparação                        | Medicamento em avaliação | <u>Anacinra</u><br>Dose – 100mg, 1x/dia, sc<br>Duração – 10 dias      |
|   | Medicamento comparador   | <u>Dexametasona</u><br>Dose - 6mg, 1x/dia, oral<br>Duração - 10 dias. |
| Outros elementos a considerar na comparação | Medicamento em avaliação | NA  |
|   | Medicamento comparador   | NA  |

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

Tabela 3 – Medidas de Avaliação

| Medidas de avaliação  | Pontuação | Classificação da importância das medidas |
|---|-----------|--|
| <b>Medidas de eficácia</b>  |           |  |
| Mortalidade hospitalar  | 9         | critica                                  |
| Necessidade de suporte ventilatório invasivo                          | 8         | crítica                                  |
| Duração da ventilação mecânica/não-invasiva ou outro suporte de órgão | 6         | importante                               |
| Duração do internamento em UCI  | 6         | importante                               |
| Duração do internamento hospitalar                                    | 5         | importante                               |
| <b>Medidas de Segurança</b>   |           |  |
| Mortalidade por eventos adversos                                      | 9         | critica                                  |
| Descontinuação do tratamento por toxicidade                           | 8         | critica                                  |
| Infeção grave secundária adquirida                                    | 8         | critica                                  |
| Eventos adversos graves   | 7         | critica                                  |
| Eventos adversos  | 6         | importante                               |

## 5. Descrição dos estudos avaliados

Lista de estudos submetidos à avaliação:

- Estudo SAVE-MORE <sup>(1)</sup>
- Estudo SAVE <sup>(2)</sup>

### Lista de estudos excluídos da avaliação:

- Estudo SAVE <sup>(2)</sup>

O estudo SAVE é um estudo em curso, prospetivo, aberto e de braço único. O desenho do estudo SAVE não permite uma comparação robusta dos efeitos do tratamento de anacinra em relação a um controlo, pelo que não é adequado para a presente avaliação.

### Estudos incluídos na análise

- Estudo SAVE-MORE <sup>(1)</sup>

estudo aleatorizado, de fase 3, com dupla ocultação, controlado por placebo, que avaliou a eficácia da administração precoce de anacinra em doentes com infeção do trato respiratório inferior por SARS-CoV-2, com risco de progressão para insuficiência respiratória determinado pelo biomarcador suPAR (recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel) na melhoria clínica da COVID-19 após 28 dias, medição baseada na escala comparativa de 11 pontos *Clinical Progression Scale* (CPS) da OMS.

### Critérios de Inclusão

Os critérios de inclusão do estudo incluem:

- Idade  $\geq$  18 anos;
- Infeção pelo SARS-CoV-2, confirmada;
- Achados na radiografia do tórax ou tomografia computadorizada (TAC) compatíveis com infeção respiratória do trato inferior;
- Necessidade de hospitalização por COVID-19 e suPAR $\geq$ 6ng/ml.

### Critérios de Exclusão

Critérios de exclusão:

- Doença maligna em qualquer estadio;
- Razão pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> inferior a 150 mmHg ou necessidade de ventilação mecânica, VNI ou ECMO;
- Imunodeficiência primária;

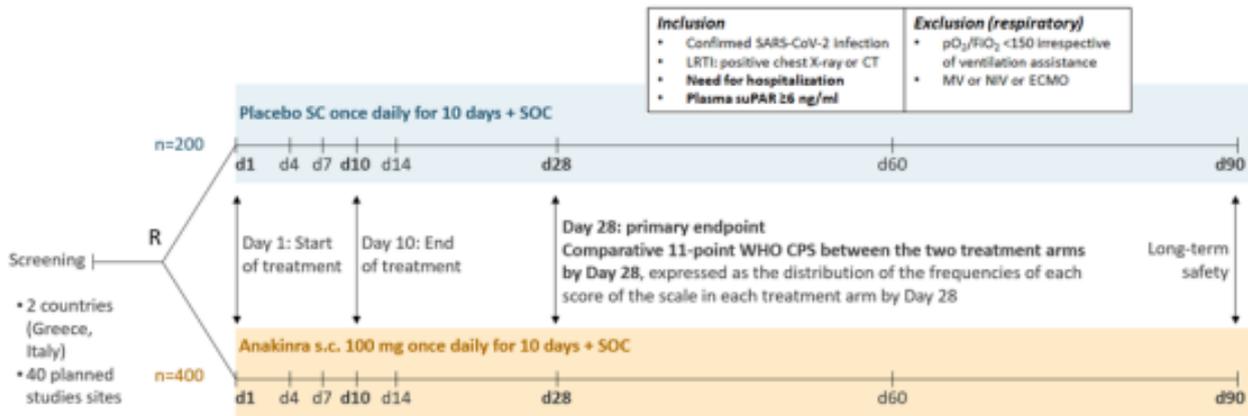
- $<1\ 500$  neutrófilos/ $\text{mm}^3$
- Tratamento com corticosteroides por via oral ou IV, numa dose diária de prednisolona  $\geq 0,4$  mg/kg por um período para além dos últimos 15 dias;
- Tratamento com medicamento biológico inibidor de citocinas nos 30 dias antes da randomização para o ensaio;
- Indicação para não reanimar;
- Falência hepática grave;
- Falência renal terminal, com necessidade de hemofiltração ou diálise peritoneal;
- Gravidez ou lactação.

### ***Desenho do estudo***

Os doentes elegíveis eram submetidos a exames analíticos ao sangue. Doentes com  $\text{suPAR} \geq 6\text{ng ml}^{-1}$  eram randomizados eletronicamente na razão de 1:2 para placebo ou anacinra, aplicando 4 critérios de estratificação: classificação da doença em moderada ou grave usando a definição da OMS; necessidade de administração de dexametasona; índice de massa corporal (IMC)  $>30\text{ kg m}^{-2}$  e país.

Os doentes alocados ao braço placebo recebiam uma injeção diária de 0,67mL de cloreto de sódio isotónico (a 0,9%) durante 7-10 dias associado a SoC, os doentes no braço de tratamento ativo, recebiam uma dose de 100mg de anacinra, num volume final de 0,67mL, durante 7-10 dias associado a SoC. A preparação da medicação em estudo era feita por um farmacêutico, sem ocultação, após acesso ao sistema eletrónico usando um *username* e *password* específico. A administração era realizada por um enfermeiro, sob ocultação. As visitas ocorriam diariamente, durante 10 dias, ao dia 14 e 28.

O desenho do estudo é apresentado na figura 5.



Abbreviations: CT, computed tomography; ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation;  $FiO_2$ , Fraction of inspired oxygen; LRTI, Lower respiratory tract infection; MV, Mechanical ventilation; n, Number of patients; NIV, Noninvasive ventilation;  $pO_2$ , Partial oxygen pressure; R, Randomization; SARS-CoV-2, Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; s.c./SC, Subcutaneous; SoC, Standard-of-care; suPAR, Soluble urokinase plasminogen activator receptor; WHO CPS, World Health Organization-Clinical Progression Scale.

Figura 5 – Desenho do estudo.

### Outcomes do estudo

O endpoint primário do estudo foi a pontuação CPS-OMS no dia 28 na população ITT, expressa na distribuição de frequência (*odds ratio*) para maior gravidade após o tratamento com anacinra *versus* placebo. A CPS de 11 pontos da OMS fornece o grau de gravidade da doença num intervalo de 0 (não infetado), 1-3 (doença ligeira), 4-5 (hospitalizado – doença moderada), 6-9 (hospitalizado – doença grave com aumento dos graus de VNI, VM e ECMO) a 10 (morte).

Secundários: Alterações na escala CPS-OMS de 11 pontos nos dias 14 e 28 a comparar com o dia 1; alterações na escala SOFA (sequential organ failure assessment) nos dias 7 e 14 em comparação com o dia 1; duração da estadia na UCI; associação da eficácia clínica com o tempo de início de anacinra; biomarcadores (PCR, IL6, D dímeros, carga viral transcriptómicos sanguíneos e proteómica plasmática).

Foi ainda avaliada a segurança aos 28 dias e posteriormente aos 60 e 90 dias.

### ***Análise estatística***

As variáveis contínuas seguindo a distribuição normal eram expressas em média e desvio padrão. As variáveis que não seguiam a distribuição normal eram expressas em mediana e intervalo entre quartis. As variáveis binomiais foram expressas em frequências absolutas e percentuais com IC de 95%.

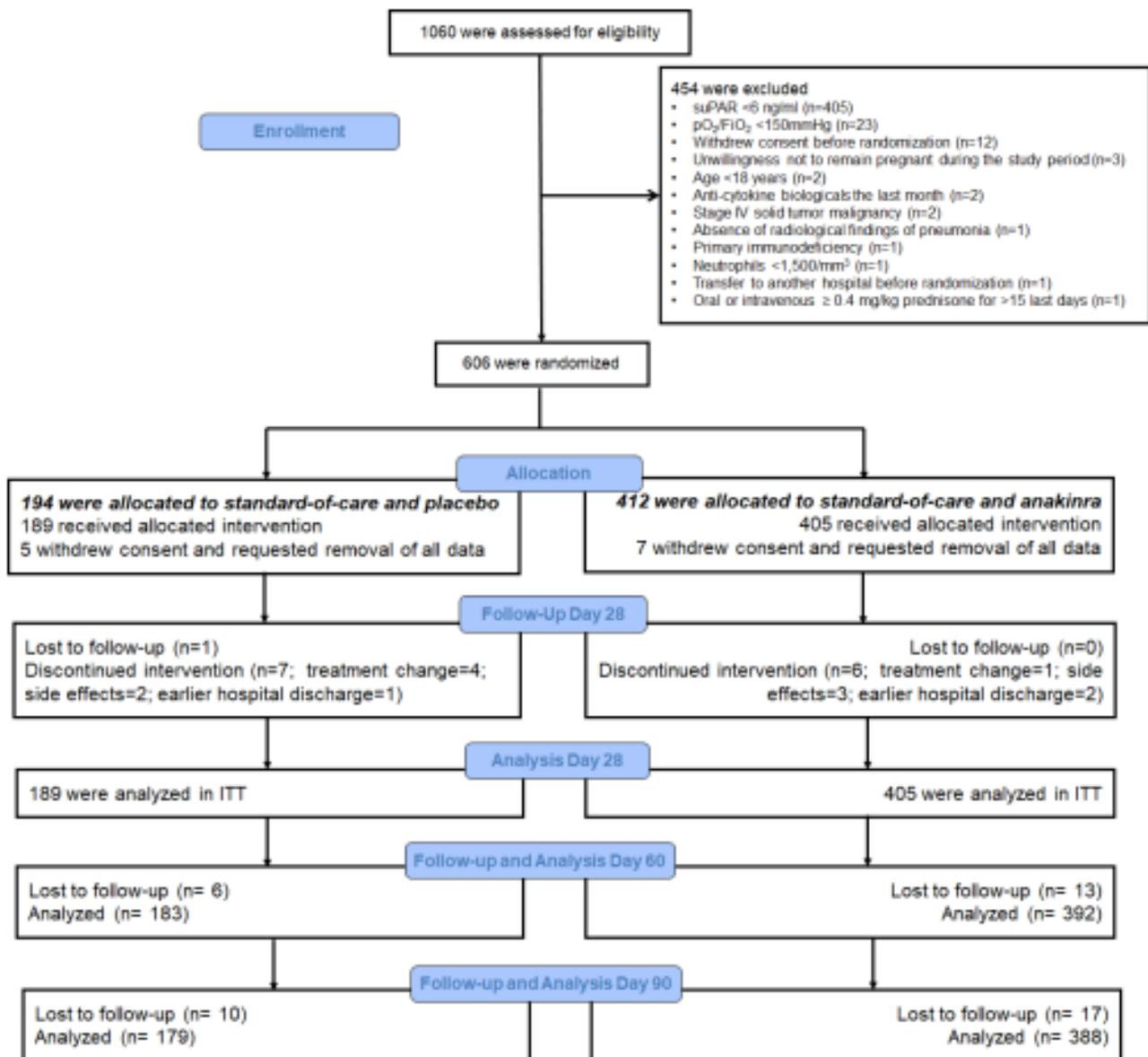
Foram determinadas as variáveis contínuas e binomiais na *baseline* e ao longo das comparações entre os 2 braços de tratamento, incluindo dados demográficos (sexo e idade), gravidade da doença, valores laboratoriais na *baseline* e co-administração de tratamentos.

### ***Fluxo dos doentes no estudo***

O estudo incluiu 606 doentes e a análise da eficácia foi efetuada na população intenção-de-tratar (ITT) composta por 595 doentes dos quais 189 doentes foram aleatorizados para o braço de placebo+tratamento padrão (SoC – *standard of care*) e 405 doentes foram aleatorizados para o braço de anacinra+SoC.

A Figura mostra o fluxo dos doentes no estudo.

Figura 6. Fluxo dos doentes no estudo.



Source: Figure 14.1.1

Abbreviations: FiO<sub>2</sub>, Fraction of inspired oxygen; ITT, Intent-to-treat; n, Number of patients; pO<sub>2</sub>, Partial oxygen pressure; suPAR, Soluble urokinase plasminogen activator receptor.

**Características basais dos doentes**

As características na *baseline* apresentavam uma distribuição equitativa nos dois braços de tratamento. Numericamente, mais doentes no braço placebo tinham pneumonia grave (94,2% vs. 90,4% no grupo anacinra), PO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor e CPS-OMS ligeiramente mais elevado. Estas diferenças foram tidas em conta na análise multivariada. Também de referir que a maioria dos doentes foi tratada com dexametasona (88,9% e 84,9% respetivamente no grupo placebo e anacinra).

A Tabela 1 reporta as características dos doentes incluídos no estudo.

Tabela 1. Características dos doentes incluídos no estudo.

|   | SoC + placebo<br>(N=189) | SoC + anakinra<br>(N=405) | All patients<br>(N=594) |
|---|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| Age, years, mean (SD)   | 61.5 (11.3)              | 62.0 (11.4)               | 61.9 (12.1)             |
| Male sex, n (%)   | 108 (57.1)               | 236 (58.3)                | 344 (57.9)              |
| Mean body mass index, kg/m <sup>2</sup> (SD)                          | 29.8 (5.6)               | 29.4 (5.5)                | 29.5 (5.5)              |
| Charlson's comorbidity index, mean (SD)                               | 2.2 (1.5)                | 2.3 (1.6)                 | 2.2 (1.6)               |
| SOFA score, mean (SD)   | 2.5 (1.2)                | 2.4 (1.1)                 | 2.4 (1.1)               |
| WHO classification for COVID-19 at the time of screening, n (%)       |                          |                           |                         |
| Moderate pneumonia  | 27 (14.3)                | 82 (20.2)                 | 109 (18.4)              |
| Severe pneumonia  | 162 (85.7)               | 323 (79.8)                | 485 (81.6)              |
| WHO classification for COVID-19 before start of the study drug, n (%) |                          |                           |                         |
| Moderate pneumonia  | 12 (6.3)                 | 39 (9.6)                  | 51 (8.6)                |
| Severe pneumonia  | 177 (93.7)               | 366 (90.4)                | 543 (91.4)              |
| Days to start of study drug, median (Q1 to Q3)                        |                          |                           |                         |
| From symptom onset  | 9 (7-11)                 | 9 (7-12)                  | 9 (7-11)                |
| From hospital admission   | 2 (2-3)                  | 2 (2-3)                   | 2 (2-3)                 |
| Laboratory values, median (Q1 to Q3)                                  |                          |                           |                         |
| White blood cell count, cells per mm <sup>3</sup>                     | 5910 (4280-8300)         | 5980 (4320-8180)          | 5950 (4310-8200)        |
| Lymphocyte count, cells per mm <sup>3</sup>                           | 730 (560-1090)           | 815 (570-1110)            | 800 (565-1100)          |
| C-reactive protein, mg/L  | 51.4 (25.2-97.9)         | 50.5 (25.3-100.8)         | 50.6 (25.3-99.7)        |
| Interleukin-6, pg/mL  | 20.1 (7.4-44.9)          | 15.5 (6.6-39.3)           | 16.8 (7.0-39.8)         |
| Ferritin, ng/mL   | 628.6<br>(293.5-1062.3)  | 558.9<br>(294.1-1047.0)   | 585.2<br>(294.5-1047.0) |
| Serum soluble uPAR, ng/mL   | 7.5 (6.9-9.3)            | 7.6 (7.0-9.1)             | 7.6 (6.9-9.1)           |
| D-dimers, mg/L  | 0.51 (0.31-0.92)         | 0.52 (0.30-1.00)          | 0.52 (0.30-0.98)        |
| PO <sub>2</sub> : FiO <sub>2</sub> , mmHg                             | 215 (161-293)            | 235 (178-304)             | 230 (172-300)           |

| Comorbidities, no. (%)  |                  |                  |                  |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Type 2 diabetes mellitus  | 28 (14.8)        | 66 (16.3)        | 94 (15.8)        |
| Chronic heart failure   | 5 (2.6)          | 13 (3.2)         | 18 (3.0)         |
| Chronic renal disease   | 1 (0.5)          | 9 (2.2)          | 10 (1.7)         |
| Chronic obstructive pulmonary disease   | 9 (4.8)          | 15 (3.7)         | 24 (4.0)         |
| Coronary heart disease  | 13 (6.9)         | 28 (6.9)         | 41 (6.9)         |
| Atrial fibrillation   | 8 (4.2)          | 20 (4.9)         | 28 (4.7)         |
| Depression  | 9 (4.8)          | 25 (6.2)         | 34 (5.7)         |
| <b>Administered doses of study drug, mean (SD)</b>                              | <b>8.7 (2.0)</b> | <b>8.4 (2.1)</b> | <b>8.6 (1.8)</b> |
| Co-administered medications, n (%)  |                  |                  |                  |
| Remdesivir  | 141 (74.6)       | 298 (73.6)       | 439 (73.9)       |
| Dexamethasone at enrollment   | 160 (84.7)       | 326 (80.5)       | 486 (81.8)       |
| Dexamethasone over follow-up due to progression from moderate to severe disease | 8 (4.2)          | 16 (4.4)         | 26 (4.4)         |
| Low molecular weight heparin  | 175 (92.6)       | 385 (95.1)       | 560 (94.3)       |
| β-lactamases  | 10 (5.3)         | 23 (5.7)         | 33 (5.6)         |
| Piperacillin/tazobactam   | 36 (19.0)        | 64 (15.8)        | 100 (16.8)       |
| Ceftriaxone   | 85 (45.0)        | 155 (38.3)       | 240 (40.4)       |
| Ceftaroline   | 32 (16.9)        | 75 (18.5)        | 107 (18.0)       |
| Respiratory fluoroquinolone   | 24 (12.7)        | 53 (13.1)        | 77 (13.0)        |
| Azithromycin  | 35 (18.5)        | 76 (18.8)        | 111 (18.7)       |
| Any glycopeptide  | 19 (10.1)        | 24 (5.9)         | 43 (7.2)         |
| Linezolid   | 22 (11.6)        | 45 (11.1)        | 67 (11.3)        |

Source: Modified from Table 14.1.1 and Table 14.3.4.1.

Abbreviations: COVID-19, Coronavirus disease 2019; FAS, Full analysis set; FiO<sub>2</sub>, Fraction of inspired oxygen; N, Total number of patients; n, Number of patients; pO<sub>2</sub>, Partial oxygen pressure; Q, Quartile; SAS, Safety analysis set; SD, Standard deviation; SoC, Standard-of-care; SOFA, Sequential organ failure assessment; uPAR, Urokinase plasminogen activator receptor; WHO, World Health Organization.

A Tabela 2 reporta a necessidade de oxigénio, que se apresentava equilibrada no estudo.

Tabela 2. Necessidade de oxigénio

|  | SoC + placebo<br>(N=189) | SoC + anakinra<br>(N=405) | Total<br>(N=594) |
|--|--------------------------|---------------------------|------------------|
| <b>Screening</b>                               |                          |                           |                  |
| Moderate patients hospitalized without oxygen  | 27 (14.3)                | 82 (20.2)                 | 109 (18.4)       |
| Severe patients hospitalized in need of oxygen | 162 (85.7)               | 323 (79.8)                | 485 (81.6)       |
| <b>At randomization/start of study drug</b>    |                          |                           |                  |
| Patients hospitalized without oxygen           | 12 (6.3)                 | 39 (9.6)                  | 51 (8.6)         |
| Patients hospitalized with oxygen              | 177 (93.7)               | 366 (90.4)                | 543 (91.4)       |

Source: Modified from Table 14.1.3.

Abbreviations: N, Total number of patients; SoC, Standard-of-care.

Note: A total of 43 patients (10 in the placebo+SoC group and 33 in the anakinra+SoC group) did not receive oxygen during the study.

A Tabela 3 mostra a classificação da escala CPS-OMS no início do estudo.

Tabela 3. Escala CPS da OMS na altura da randomização

|                                    | SoC + placebo<br>(N=189) | SoC + anakinra<br>(N=405) |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------------|
| WHO-CPS=4 (no oxygen needed)       | 12 (6.3)                 | 39 (9.6)                  |
| WHO-CPS=5 (need mask/nasal oxygen) | 162 (85.7)               | 341 (84.2)                |
| WHO-CPS=6 (need HFO)               | 15 (7.9)                 | 25 (6.2)                  |

Source: Table 14.1.4

Abbreviations: HFO, High flow oxygen; N, Total number of patients; SoC, Standard-of-care; WHO-CPS, World Health Organization-Clinical Progression Scale.

### Outcome primário

No total 254 doentes recuperaram totalmente (CPS-OMS 0) na avaliação ao dia 28, dos quais 204 (80,3%) no braço anacinra+SoC e 50 (19,7%) no braço placebo+SoC. A diferença absoluta entre os dois grupos foi de 23,9% (IC 95%: 16,0%-31,9%). O CPS-OMS mostrou que o tratamento com anacinra apresentou menores probabilidades para doença persistente ao dia 28 (OR: 0,35; IC 95%: 0,23 – 0,52;  $p=0.037$ ), que se manteve após os ajustamentos efetuados para múltiplas variáveis. (Tabela 4).

A tabela 7 mostra os vários componentes do CPS-OMS, nos 2 grupos do estudo.

Tabela 6. Resultados do outcome primário.

**Table 11-5 Analysis towards fully resolved or persistent disease (first spectrum) - FAS population**

| Variable                  | Analysis towards fully resolved or persistent disease |                          |                     |         |                                |         |
|---------------------------|---|--------------------------|---------------------|---------|--------------------------------|---------|
|                           | WHO-CPS<br>0<br>(n=254)                               | WHO-CPS<br>≥1<br>(n=340) | Univariate analysis |         | Multivariate analysis          |         |
|                           |   |                          | OR<br>(95% CIs)     | p-value | OR <sub>adj</sub><br>(95% CIs) | p-value |
| Anakinra treatment        | 204 (80.3)  | 201 (59.1)               | 0.35 (0.23-0.52)    | <0.0001 | 0.36 (0.25-0.53)               | <0.0001 |
| Intake of dexamethasone   | 198 (78.0)  | 288 (84.7)               | 1.56 (1.03-2.38)    | 0.036   | *                              |         |
| Severe COVID-19 by WHO    | 196 (77.2)  | 289 (85.0)               | 1.68 (1.10-2.55)    | 0.015   | 1.58 (1.02-2.42)               | 0.037   |
| BMI >30 kg/m <sup>2</sup> | 87 (34.3)   | 129 (37.9)               | 1.17 (0.84-1.65)    | 0.36    | *                              |         |
| Patients in Italy         | 30 (11.8)   | 36 (10.6)                | 0.91 (0.55-1.52)    | 0.72    | *                              |         |

Source: Table 14.2.1.4.

Abbreviations: BMI, Body mass index; CI, Confidence interval; COVID-19, Coronavirus disease 2019; CPS, Clinical progression scale; FAS, Full analysis set; n, Number of patients; OR, Odds ratio; OR<sub>adj</sub>, Adjusted OR; WHO, World Health Organization.

Note: WHO-CPS 0 is fully resolved; WHO-CPS ≥1 is persistence.

\*Variables not included in the equation after 2 steps of forward analysis.

Tabela 4. Componentes do CPS-OMS aos 28 dias.

**Table 11-2 WHO-CPS at Day 28 – FAS population**

|   | SoC + placebo<br>(N=189) | SoC + anakinra<br>(N=405) |
|---|--------------------------|---------------------------|
| <b>WHO-CPS at Day 28, n (%)</b>   |                          |                           |
| Fully recovered PCR (-)   | 50 (26.5)                | 204 (50.4)                |
| Asymptomatic PCR (+)  | 6 (3.2)                  | 40 (9.9)                  |
| Symptomatic independent   | 74 (39.2)                | 93 (23.0)                 |
| Symptomatic assistance needed   | 21 (11.1)                | 25 (6.2)                  |
| Hospitalized no need for oxygen   | 3 (1.6)                  | 9 (2.2)                   |
| Hospitalized with nasal/mask oxygen   | 10 (5.3)                 | 8 (2.0)                   |
| Need for HFO or NIV   | 1 (0.5)                  | 1 (0.2)                   |
| Mechanical ventilation with P/F >150  | 1 (0.5)                  | 1 (0.2)                   |
| Mechanical ventilation with P/F <150 or vasopressors                          | 4 (2.1)                  | 5 (1.2)                   |
| Mechanical ventilation with P/F <150 and vasopressors or hemodialysis or ECMO | 6 (3.2)                  | 6 (1.5)                   |
| Dead  | 13 (6.9)                 | 13 (3.2)                  |

Source: Modified from Table 14.2.1.

Abbreviations: ECMO, Extracorporeal membrane oxygenation; FAS, Full analysis set; HFO, High-flow oxygen; N, Total number of patients; n, Number of patients; NIV, Noninvasive ventilation; PCR, Polymerase chain reaction; P/F, Respiratory ratio; SoC, Standard-of-care; WHO-CPS, World Health Organization-Clinical Progression Scale.

Na análise do segundo espectro, ao dia 28, os doentes foram divididos em: doentes com um score CPS-OMS ≥ 6 e doentes com CPS-OMS ≤ 5. No total 51 doentes apresentavam doença grave (CPS-OMS ≥6) ao dia 28, 26 (51,0%) no grupo anacinra+SoC e 25 (49,0%) doentes no grupo placebo+SoC. A diferença

absoluta entre os grupos de tratamento foi 6,8% (IC 95%: 1,4%- 12,2%). O modelo de regressão logística multivariada para o segundo espectro de CPS-OMS mostrou que o tratamento com anacinra apresentou menores probabilidades para doença grave ou morte ao dia 28 (OR: 0,46; IC 95%: 0,26 – 0,83; p=0.001) (Tabela 8).

Tabela 5. Análise de acordo com o CPS-OMS aos 28 dias.

**Table 11-6 Analysis towards allocation into WHO-CPS  $\geq 6$  (Yes) or WHO-CPS  $\leq 5$  (second spectrum) - FAS population**

| Variable                  | Analysis towards allocation into WHO-CPS $\geq 6$ (Yes) or WHO-CPS $\leq 5$ |                            |                     |         |                                |         |
|---------------------------|---|----------------------------|---------------------|---------|--------------------------------|---------|
|                           | WHO-CPS $\leq 5$<br>(n=543)   | WHO-CPS $\geq 6$<br>(n=51) | Univariate analysis |         | Multivariate analysis          |         |
|                           |   |                            | OR<br>(95% CIs)     | p-value | OR <sub>adj</sub><br>(95% CIs) | p-value |
| Anakinra treatment        | 379 (69.8)  | 26 (51.0)                  | 0.45 (0.25-0.80)    | 0.007   | 0.46 (0.26-0.83)               | 0.010   |
| Intake of dexamethasone   | 435 (80.1)  | 51 (100)                   | *                   | <0.0001 | *                              |         |
| Severe COVID-19 by WHO    | 434 (79.9)  | 51 (100)                   | *                   | <0.0001 | **                             |         |
| BMI >30 kg/m <sup>2</sup> | 199 (36.6)  | 17 (33.3)                  | 0.81 (0.44-1.50)    | 0.81    | **                             |         |
| Patients in Italy         | 59 (10.9)   | 7 (13.7)                   | 1.57 (0.70-3.49)    | 0.27    | **                             |         |

Source: Table 14.2.1.4.

Abbreviations: BMI, Body mass index; CI, Confidence interval; COVID-19, Coronavirus disease 2019;

CPS, Clinical Progression Scale; FAS, Full analysis set; n, Number of patients; OR, Odds ratio; OR<sub>adj</sub>, Adjusted OR; WHO, World Health Organization.

Note: \*Cannot be computed because one value is zero.

\*\*Variables not included in equation after 2 steps of forward analysis.

## Outcomes secundários

A tabela 9 e a figura 7 mostram a progressão para insuficiência respiratória grave. A progressão para insuficiência respiratória grave é menor com o anacinra que com o placebo HR 0,61 (IC 95% 0,44 a 0,85), p=0,003.

Tabela 6. Progressão para insuficiência respiratória grave.

**Table 11-8 Analysis of time to progression into SRF until Day 28 - FAS population**

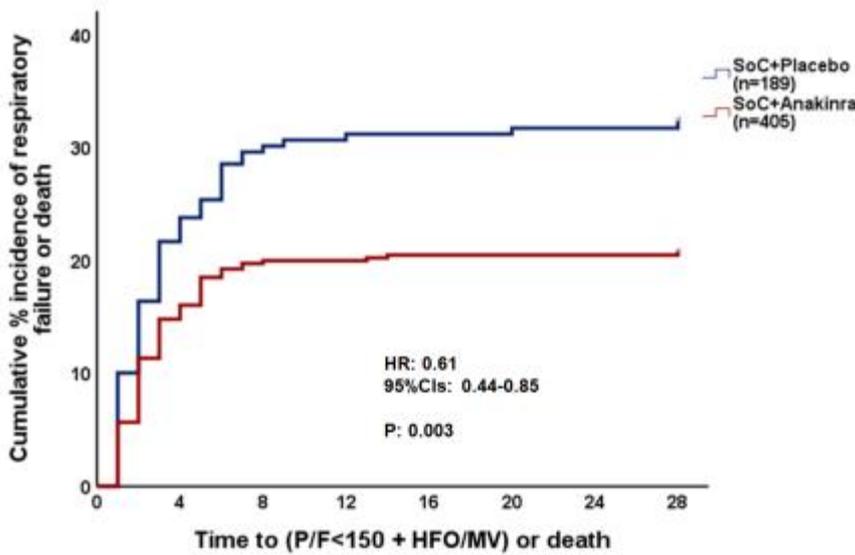
| Variable                  | Respiratory failure |             | Univariate analysis |         | Multivariate analysis |         |
|---------------------------|---------------------|-------------|---------------------|---------|-----------------------|---------|
|                           | No (n=446)          | Yes (n=148) | HR (95% CIs)        | p-value | HR (95% CIs)          | p-value |
| Anakinra treatment        | 319 (71.5)          | 86 (58.1)   | 0.61 (0.44-0.85)    | 0.003   | 0.66 (0.47-0.91)      | 0.012   |
| Intake of dexamethasone   | 341 (76.5)          | 145 (98.0)  | 12.32 (3.93-36.65)  | <0.0001 | *                     |         |
| Severe COVID-19 by WHO    | 339 (76.0)          | 146 (98.6)  | 18.91 (4.68-76.33)  | <0.0001 | 17.81 (4.41-71.95)    | <0.0001 |
| BMI >30 kg/m <sup>2</sup> | 157 (35.2)          | 59 (39.9)   | 1.17 (0.84-1.63)    | 0.348   | *                     |         |
| Patients in Italy         | 39 (8.7)            | 27 (18.2)   | 2.17 (1.43-3.30)    | <0.0001 | 2.05 (1.35-3.12)      | 0.001   |

Source: Table 14.2.1.7.

Abbreviations: BMI, Body mass index; CI, Confidence interval; COVID-19, Coronavirus disease 2019; FAS, Full Analysis Set; HR, Hazard ratio; n, Number of patients; SRF, Severe respiratory failure; WHO, World Health Organization.

Note: \*Variables not included in equation after 3 steps of forward analysis.

Figura 7. Progressão para insuficiência respiratória grave.



| Patients at risk (n) |     | 0   | 4   | 8   | 12  | 16  | 20  | 28  |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| SoC + Placebo        | 189 | 144 | 131 | 130 | 129 | 128 | 128 | 128 |
| SoC + Anakinra       | 405 | 339 | 323 | 323 | 321 | 321 | 321 | 321 |

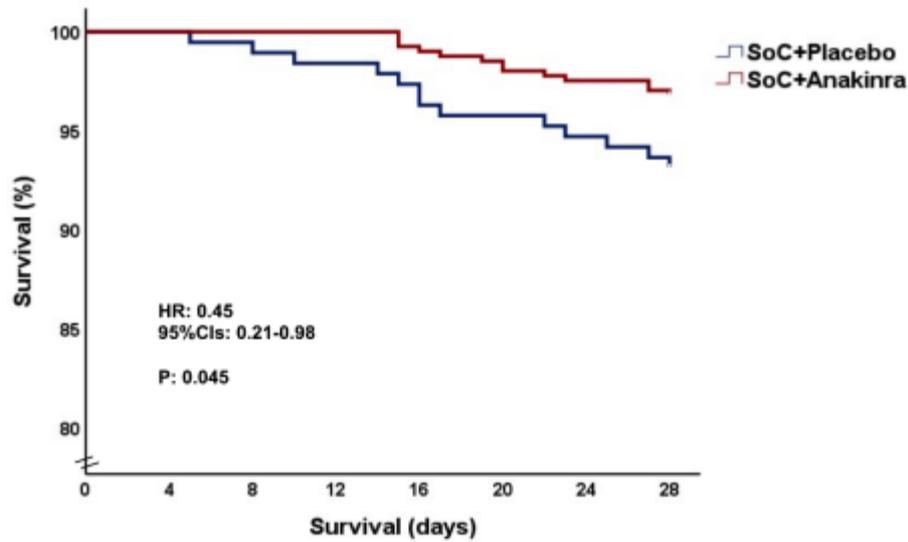
Source: Figure 14.2.1.4.

Abbreviations: CI, Confidence interval; HFO, High flow oxygen; HR, Hazard ratio; MV, Mechanical ventilation; n, Number of patients; P/F, Respiratory ratio; SoC, Standard-of-care; SRF, Severe respiratory failure.

A análise de regressão de Cox univariada, ao dia 28, do tempo até morte, mostrou que o tratamento com anacinra reduziu a mortalidade comparativamente com placebo (HR: 0,45; IC 95%: 0,21-0,98; p=0,045). Ao dia 28, tinham morrido 6,9% dos doentes no braço placebo+SoC e 3,2% no braço

anacinra+SoC. Ao dia 14, 2,1% dos doentes no grupo placebo+SoC tinham morrido, não foram reportadas mortes no grupo anacinra+SoC.

Figura 8. Mortalidade



| Patients at risk (n) |     | 0   | 4   | 8   | 12  | 16  | 20  | 24  | 28 |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| SoC + Placebo        | 189 | 189 | 187 | 186 | 182 | 181 | 179 | 176 |    |
| SoC + Anakinra       | 405 | 405 | 405 | 405 | 401 | 397 | 395 | 392 |    |

Source: Figure 14.2.1.2.

Abbreviations: CI, Confidence interval; FAS, Full analysis set; HR, Hazard ratio; n, number of patients; SoC, Standard-of-care.

Note: Survival analysis is censored at Day 28.

A tabela 10 mostra o resumo dos resultados comparativos dos outcomes secundários de eficácia do estudo.

Tabela 10. Outcomes secundários de eficácia

|  | SoC +<br>placebo  | SoC +<br>anacinra  | Unadjusted<br>OR <sup>a</sup><br>(95% CIs) | p-value     | Adjusted OR <sup>a</sup><br>(95% CIs) | p-value |
|--|-------------------|--------------------|--|-------------|---------------------------------------|---------|
| Absolute decrease of WHO-CPS at Day 28 from baseline Day 1, median (IQR)     | 3 (2.5)<br>N=189  | 4 (2.0)<br>N=405   | 0.40 (0.29-0.55)                           | <0.000<br>1 | 0.40 (0.29-0.55)                      | <0.0001 |
| Relative% decrease of WHO-CPS at Day 28 from baseline Day 1, median (IQR)    | 60 (60)<br>N=189  | 100 (40)<br>N=405  | 0.37 (0.26-0.50)                           | <0.000<br>1 | 0.37 (0.27-0.51)                      | <0.0001 |
| Absolute decrease of WHO-CPS at Day 14 from baseline Day 1, median (IQR)     | 2 (3.0)<br>N=189  | 3 (2.0)<br>N=405   | 0.63 (0.46-0.85)                           | 0.003       | 0.63 (0.46-0.86)                      | 0.003   |
| Relative% decrease of WHO-CPS at Day 14 from baseline Day 1, median (IQR)    | 50 (60)<br>N=189  | 60 (55)<br>N=405   | 0.59 (0.43-0.80)                           | 0.001       | 0.59 (0.43-0.81)                      | 0.001   |
| Absolute decrease of SOFA score at Day 14 from baseline Day 1, median (IQR)  | 0 (3)<br>N=66     | 1 (3)<br>N=120     | 0.65 (0.38-1.09)                           | 0.107       | 0.67 (0.39-1.15)                      | 0.150   |
| Relative% decrease of SOFA score at Day 14 from baseline Day 1, median (IQR) | 0 (104.2)<br>N=66 | 25 (94.8)<br>N=120 | 0.59 (0.35-0.99)                           | 0.049       | 0.59 (0.35-1.02)                      | 0.061   |
| Absolute decrease of SOFA score at Day 7 from baseline Day 1, median (IQR)   | 0 (1)<br>N=184    | 1 (2)<br>N=392     | 0.63 (0.46-0.86)                           | 0.004       | 0.64 (0.47-0.88)                      | 0.007   |
| Relative% decrease of SOFA score at Day 7 from baseline Day 1, median (IQR)  | 0 (50)<br>N=184   | 33.3 (50)<br>N=392 | 0.62 (0.46-0.85)                           | 0.003       | 0.64 (0.47-0.89)                      | 0.003   |

Source: Modified from Table 14.2.2.1, Table 14.2.2.2, Table 14.2.2.3, Table 14.2.2.4, Table 14.2.2.5, Table 14.2.2.6, Table 14.2.2.7, Table 14.2.2.8, and Table 14.2.2.9

Abbreviations: CI, Confidence interval; IQR, Interquartile range; FAS, Full analysis set; N, Number of patients analyzed in each group; OR, Odds ratio; SoC, Standard-of-care; SOFA, Sequential organ failure assessment; WHO-CPS, World Health Organization-Clinical Progression Scale.

<sup>a</sup> Ordinal regression analysis.

Ao dia 90, 184 (97,4%) dos 189 doentes no grupo placebo+SoC e 404 (99,8%) dos 405 doentes no grupo anacinra+SoC tinham tido alta do hospital ou morrido ( $p=0,037$  entre os dois braços determinado pelo teste de exatidão de Fisher). A análise de regressão de Cox multivariada mostrou que o tempo até alta do hospital foi 1 dia mais curto no braço anacinra+SoC do que no braço placebo+SoC (HR: 1,26; IC 95%: 0,05 -1,52;  $p=0,013$ ).

Na *baseline* não existiam doentes na UCI. Globalmente, 31 (16,4%) dos doentes no braço placebo+SoC foram admitidos em UCI comparativamente com 39 (9,6%) doentes no braço anacinra+SoC. A análise dos resultados por regressão de Cox univariada mostrou uma mediana no tempo até alta da UCI de menos 7,5 dias para o grupo anacinra+SoC *versus* placebo+SoC (HR: 2,31; IC 95%: 1,08-4,93;  $p=0,031$ ).

Nos doentes que se mantinham hospitalizados ao dia 14 (66 doentes no braço placebo+SoC e 120 doentes no braço anacinra+SoC), ao dia 14, a análise de regressão ordinal mostrou um resultado absoluto não significativo favorável ao anacinra na alteração do *score* SOFA desde a *baseline* (OR: 0,67; IC 95% 0,39-1,15;  $p=0,150$ ).

### Outcomes de segurança

No grupo placebo+Soc, 17 (9,0%) doentes e 18 (4,4%) dos doentes no grupo anacinra+SoC sofreram um EA grave que resultou em morte.

No total, 5 doentes, 2 doentes do grupo placebo+SoC e 3 doentes do grupo anacinra+SoC, descontinuaram o tratamento devidos a leucopenia e elevação das transaminases.

As infecções graves ocorreram com menor frequência no grupo anacinra+SoC (9,1%) *versus* grupo placebo+SoC (16,4%). Os eventos por qualquer causalidade, relativos a infecções e infestações que ocorreram com frequência um pouco maior no braço anacinra+SoC *versus* braço placebo+SoC foram casos isolados de Hepatite B, infecção da pele e suas estruturas; todos estes eventos foram considerados pelo investigador não relacionadas com o tratamento até ao último *follow-up* registado.

A incidência de EA graves relacionados com o tratamento, ao dia 90, foi menor nos doentes do braço anacinra+SoC (66 doentes, 16,3%) quando comparada com a do grupo de doentes em placebo+SoC (41 doentes, 21,7%).

A incidência de eventos adversos (EA) relacionados com o tratamento, ao dia 90, foi similar nos doentes em tratamento com anacinra+SoC (343 doentes, 84,7%) e no grupo placebo+SoC (161 doentes, 85,2%). Os EA relacionados com o tratamento mais frequentes no braço anacinra+SoC comparativamente com placebo+SoC foram elevação das transaminases, hipotermia, hipernatremia e elevação da gama glutamil transferase.

A tabela 11 mostra o resumo dos outcomes de segurança do estudo.

**Tabela 11. Resumo dos outcomes de segurança do estudo**

|  | Number (%) of patients   |                           |
|--|--------------------------|---------------------------|
|  | SoC + placebo<br>(n=189) | SoC + anakinra<br>(n=405) |
| Patients with any TEAE                                       | 161 (85.2)               | 343 (84.7)                |
| Patients with any treatment-related TEAEs                    | 64 (33.9)                | 121 (29.9)                |
| Patients with any serious TEAE                               | 41 (21.7)                | 66 (16.3)                 |
| Patients with any TEAE leading to study drug discontinuation | 2 (1.1)                  | 3 (0.7)                   |
| Patients with any serious TEAE leading to death              | 17 (9.0)                 | 18 (4.4)                  |

Source: Table 14.1.2, Table 14.3.1, Table 14.3.2.1, Table 14.3.2.2

Abbreviations: n, Number of patients, SoC, Standard-of-care; TEAE, Treatment-emergent adverse event.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### ***Mortalidade hospitalar (Crítico – 9)***

Ao dia 28, tinham morrido 6,9% dos doentes no braço placebo+SoC e 3,2% no braço anacinra+SoC. Ao dia 28 o tratamento com anacinra reduziu a mortalidade comparativamente com placebo (HR: 0,45; IC 95%: 0,21-0,98; p=0,045).

Assim, existe evidência que o anacinra apresentou valor terapêutica acrescentado no *outcome* mortalidade hospitalar.

### ***Necessidade de suporte ventilatório invasivo (Crítico – 8)***

A progressão para insuficiência respiratória grave é menor com o anacinra que com o placebo HR 0,61 (IC 95% 0,44 a 0,85), p=0,003.

Assim, existe evidência que o anacinra apresentou valor terapêutica acrescentado no *outcome* necessidade de suporte ventilatório invasivo.

### ***Duração da ventilação mecânica ou outro suporte de órgão (Importante – 6)***

Ao dia 14, a análise de regressão ordinal mostrou um resultado absoluto não significativo favorável ao anacinra na alteração do *score* SOFA desde a *baseline* (OR: 0,67; IC 95% 0,39-1,15; p=0,150).

Assim, não existe evidência que o anacinra apresentou valor terapêutica acrescentado no *outcome* duração da ventilação mecânica ou outro suporte de órgão.

### ***Duração do internamento em UCI (Importante – 6)***

Globalmente, 31 (16,4%) dos doentes no braço placebo+SoC foram admitidos em UCI comparativamente com 39 (9,6%) doentes no braço anacinra+SoC. A análise dos resultados por regressão de Cox univariada mostrou uma mediana no tempo até alta da UCI de menos 7,5 dias para o grupo anacinra+SoC *versus* placebo+SoC (HR: 2,31; IC 95%: 1,08-4,93; p=0,031)

Assim, existe evidência que o anacinra apresentou valor terapêutica acrescentado no outcome duração do internamento em UCI.

#### ***Duração do internamento hospitalar (Importante – 5)***

Ao dia 90, 184 (97,4%) dos 189 doentes no grupo placebo+SoC e 404 (99,8%) dos 405 doentes no grupo anacinra+SoC tinham tido alta do hospital. A análise de regressão de *Cox* multivariada mostrou que o tempo até alta do hospital foi 1 dia mais curto no braço anacinra+SoC do que no braço placebo+SoC (HR: 1,26; IC 95%: 0,05 -1,52; p=0,013).

Assim, existe evidência que o anacinra apresentou valor terapêutica acrescentado no outcome duração do internamento hospitalar.

#### ***Mortalidade por eventos adversos (Crítica – 9)***

No grupo placebo+Soc, 17 (9,0%) doentes e 18 (4,4%) dos doentes no grupo anacinra+SoC sofreram um EA grave que resultou em morte.

Assim, não existe evidência de dano adicional do anacinra no outcome mortalidade por eventos adversos.

#### ***Descontinuação do tratamento por toxicidade (Crítica – 8)***

No total, 5 doentes, 2 doentes do grupo placebo+SoC e 3 doentes do grupo anacinra+SoC, descontinuaram o tratamento devidos a leucopenia e elevação das transaminases.

Assim, não existe evidência de dano adicional do anacinra no outcome descontinuação do tratamento por toxicidade.

### ***Infeção grave secundária adquirida (Crítica 8)***

As infeções graves ocorreram com menor frequência no grupo anacinra+SoC (9,1%) *versus* grupo placebo+SoC (16,4%). Os eventos por qualquer causalidade, relativos a infeções e infestações que ocorreram com frequência um pouco maior no braço anacinra+SoC *versus* braço placebo+SoC foram casos isolados de Hepatite B, infeção da pele e suas estruturas; todos estes eventos foram considerados pelo investigador não relacionadas com o tratamento até ao último *follow-up* registado.

Assim, não existe evidência de dano adicional do anacinra no outcome infeção grave secundária adquirida.

### ***Eventos adversos graves (Crítico – 7)***

A incidência de EA graves relacionados com o tratamento, ao dia 90, foi menor nos doentes do braço anacinra+SoC (66 doentes, 16,3%) quando comparada com a do grupo de doentes em placebo+SoC (41 doentes, 21,7%).

Assim, não existe evidência de dano adicional do anacinra no outcome eventos adversos graves.

### ***Eventos adversos (Importante – 6)***

A incidência de eventos adversos (EA) relacionados com o tratamento, ao dia 90, foi similar nos doentes em tratamento com anacinra+SoC (343 doentes, 84,7%) e no grupo placebo+SoC (161 doentes, 85,2%).

Assim, não existe evidência de dano adicional do anacinra no outcome eventos adversos.

## 7. Qualidade da evidência submetida

A evidência submetida apresenta uma qualidade moderada, dado o cálculo da amostra não ter sido efetuado para avaliação dos outcomes definidos isoladamente, o que diminui a confiança que se obtém dos resultados atingidos.

Tabela 12 – Avaliação da qualidade do estudo

| Outcomes   | Risco de viés            |                    |                     |                           |        | Comparação indireta | Imprecisão | Inconsistência | Qualidade | Classificação outcomes | Nº estudos |
|--|--------------------------|--------------------|---------------------|---------------------------|--------|---------------------|------------|----------------|-----------|------------------------|------------|
|  | Alocação oculta adequada | Ocultação adequada | Inclusão incompleta | Reporte seletivo outcomes | Outros |                     |            |                |           |                        |            |
| Mortalidade Hospitalar                                   | Não                      | Não                | Não                 | Não                       | Sim    | NA                  | NA         | NA             | Moderada  | Crítico                | 1          |
| Necessidade de suporte ventilatório invasivo             | Não                      | Não                | Não                 | Não                       | Sim    | NA                  | NA         | NA             | Moderada  | Crítico                | 1          |
| Duração da ventilação mecânica ou outro suporte de órgão | Não                      | Não                | Não                 | Não                       | Sim    | NA                  | NA         | NA             | Moderada  | Importante             | 1          |
| Duração de internamento em UCI                           | Não                      | Não                | Não                 | Não                       | Sim    | NA                  | NA         | NA             | Moderada  | Importante             | 1          |
| Duração de internamento hospitalar                       | Não                      | Não                | Não                 | Não                       | Sim    | NA                  | NA         | NA             | Moderada  | Importante             | 1          |
| Mortalidade relacionada com medicamento                  | Não                      | Não                | Não                 | Não                       | Sim    | NA                  | NA         | NA             | Moderada  | Crítico                | 1          |
| Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade           | Não                      | Não                | Não                 | Não                       | Sim    | NA                  | NA         | NA             | Moderada  | Crítico                | 1          |
| Taxa de infecção grave secundária adquirida              | Não                      | Não                | Não                 | Não                       | Sim    | NA                  | NA         | NA             | Moderada  | Crítico                | 1          |
| Taxa de eventos adversos graves                          | Não                      | Não                | Não                 | Não                       | Sim    | NA                  | NA         | NA             | Moderada  | Crítico                | 1          |
| Taxa de eventos adversos                                 | Não                      | Não                | Não                 | Não                       | Sim    | NA                  | NA         | NA             | Moderada  | Importante             | 1          |

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi analisado pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de anacinra para o “tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) em doentes adultos com pneumonia com necessidade de oxigénio suplementar (oxigénio de baixo ou alto fluxo) que estão em risco de progressão para insuficiência respiratória grave determinado pela concentração plasmática do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR)  $\geq 6$  ng/ml”. Na matriz de avaliação definida inicialmente o anacinra foi comparado aos melhores cuidados de suporte incluindo a utilização de dexametasona.

Foi submetido como evidência o estudo SAVE-MORE, que é um estudo aleatorizado, de fase 3, com dupla ocultação, controlado por placebo, que avaliou a eficácia da administração precoce de anacinra em doentes com infeção do trato respiratório inferior por SARS-CoV-2, direcionado pela determinação do biomarcador suPAR (recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel) na melhoria clínica da COVID-19 após 28 dias.

No estudo SAVE-MORE, o tratamento com anacinra reduziu a mortalidade comparativamente com placebo (HR: 0,45; IC 95%: 0,21-0,98;  $p=0,045$ ), e foi superior ao placebo na necessidade de suporte ventilatório invasivo, na duração do internamento em UCI e hospitalar. Não foi superior na duração da ventilação mecânica ou outro suporte de órgão. Não foram identificados no estudo SAVE-MORE problemas significativos de segurança.

Foi assim concluída a existência de evidência indicativa de valor terapêutico acrescentado marginal (menor) do anacinra no tratamento da doença por COVID-19 em doentes adultos com pneumonia com necessidade de oxigénio suplementar que estão em risco de progressão para insuficiência respiratória grave determinado pela concentração plasmática do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR)  $\geq 6$  ng/ml. No estudo SAVE-MORE o tratamento com anacinra reduziu a mortalidade comparativamente com placebo (HR: 0,45; IC 95%: 0,21-0,98;  $p=0,045$ ); o anacinra foi ainda superior na necessidade de suporte ventilatório invasivo, na duração do internamento em UCI e hospitalar, não sendo superior na duração da ventilação mecânica ou outro suporte de órgão.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado pedido de avaliação do valor terapêutico acrescentado de anacinra para o “tratamento da doença por coronavírus 2019 (COVID-19) em doentes adultos com pneumonia com necessidade de oxigénio suplementar (oxigénio de baixo ou alto fluxo) que estão em risco de progressão para insuficiência respiratória grave determinado pela concentração plasmática do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR)  $\geq 6$  ng/ml”. Na matriz de avaliação definida inicialmente o anacinra foi comparado aos melhores cuidados de suporte incluindo a utilização de dexametasona.

Foi concluído que existe evidência indicativa de valor terapêutico acrescentado marginal (menor) do anacinra no tratamento da doença por COVID-19 em doentes adultos com pneumonia com necessidade de oxigénio suplementar que estão em risco de progressão para insuficiência respiratória grave determinado pela concentração plasmática do recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel (suPAR)  $\geq 6$  ng/ml.

Esta conclusão é baseada no seguinte:

- Estudo SAVE-MORE, aleatorizado, de fase 3, com dupla ocultação, controlado por placebo, que avaliou a eficácia da administração precoce de anacinra em doentes com infeção do trato respiratório inferior por SARS-CoV-2, direcionado pela determinação do biomarcador suPAR (recetor do ativador de plasminogénio da uroquinase solúvel) na melhoria clínica da COVID-19 após 28 dias;
- No estudo SAVE-MORE o tratamento com anacinra reduziu a mortalidade comparativamente com placebo (HR: 0,45; IC 95%: 0,21-0,98;  $p=0,045$ ); o anacinra foi ainda superior na necessidade de suporte ventilatório invasivo, na duração do internamento em UCI e hospitalar, não sendo superior na duração da ventilação mecânica ou outro suporte de órgão.
- Não foram identificados no estudo SAVE-MORE problemas significativos de segurança.

## 10. Avaliação económica

O medicamento Kineret (anacinra), apresenta valor terapêutico acrescentado marginal face a melhores cuidados de suporte incluindo Dexametasona. Foram negociadas as melhores condições para o SNS para utilização deste medicamento na indicação em apreço.

## 11. Conclusões

Face ao comparador (melhores cuidados de suporte, incluindo dexametasona) o medicamento apresentou indicação de valor terapêutico acrescentado marginal (menor).

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 no SNS.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o 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 com melhores condições para o SNS.

## 12. Referências bibliográficas

CSR do estudo SAVE-MORE

CSR do estudo SAVE