

## Contribuições da Consulta Pública sobre Canaquinumabe para a CAPS - CONITEC

| Dt. contrib. | Tipo de instituição             | Descrição da contribuição   | Referência                  |
|--------------|---------------------------------|---|-----------------------------|
| 27/06/2013   | Instituição de ensino           | Medicamento de grande utilidade controlando a atividade da doença, levando a um crescimento e desenvolvimento adequado da criança.<br>Tendo em vista o grande benefício deve ser incorporado pelo alto custo.   |                             |
| 28/06/2013   | Ministério da Saúde             | A CAPS é uma doença genética auto-imune caracterizada com dor articular Rash cutâneo, alterações neuro sensoriais, que não havia nenhum tratamento eficaz e hoje se tem em mãos esta grande ferramenta para remissão da atividade da doença.  |                             |
| 03/07/2013   | Instituição de saúde / hospital | Sou médica especialista na area de reumatologia pediátrica e trabalho com doenças raras, além das autoinflamatórias e autoimunes, como ( Fabry, CAPS, AIJ, LESJ, def de complemento, etc)Com relação às autoinflamatórias, as criopirinopatias são de difícil diagnóstico e tratamento acarretando sintomas debilitantes para os pequenos pacientes com sequelas irreversíveis depois de um certo tempo.Estes pacientes, assim como os de AIJ sistêmica têm na sua etiopatogenia a Interleucina -1 e não respondem bem as terapêuticas instituídas e a que temos acesso como corticosteroides e colchicina. | <a href="#">Clique aqui</a> |

| Dt. contrib. | Tipo de instituição | Descrição da contribuição   | Referência |
|--------------|---------------------|---|------------|
| 04/07/2013   | Empresa             | <p>Citação na página 12 – Comentários e limitações do estudo de Lachmann 2009: “O estudo utiliza como comparador placebo.” Considerações Novartis: CAPS é considerada uma doença rara e orfã de tratamento. Sendo assim não há padrão ouro ou tratamento usualmente empregado que pudesse ser considerado como grupo controle. Ainda assim, foi permitido o uso de corticóides até 0,4 mg/kg ou 20 mg/dia, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), analgésicos e agentes modificadores de doença (DMARDs), ou seja, os pacientes do grupo dito “placebo” puderam utilizar as medicações empregadas no Brasil.</p> <p>Citações na página 12 – Comentários e limitações do estudo de Lachmann 2009: “Não houve diferença estatisticamente significativa entre sintomas reportados no grupo placebo e no grupo canaquinumabe na fase 2 do estudo. - No final da fase 2, apenas 40% dos pacientes do grupo canaquinumabe reportaram ter uma ausência completa de sintomas, quando comparado com pacientes do grupo placebo. Além disso, nenhum sintoma severo foi reportado pelos pacientes do grupo placebo ao final da fase 2 do estudo.” Considerações Novartis: O efeito benéfico da canaquinumabe nos sintomas teve ação prolongada, provavelmente devido ao seu tempo de meia vida de 28 a 30 dias e talvez devido a um efeito modificador da doença através da regulação autócrina da produção de interleucina-1<math>\beta</math>. Dos 35 pacientes que receberam canaquinumabe, 34 apresentaram resposta completa após a administração de uma única dose. Ao final da fase 2, todos os pacientes que receberam canaquinumabe permaneceram em remissão em comparação com 25% dos pacientes que receberam placebo. Quarenta por cento (40%) dos pacientes que utilizaram canaquinumabe reportaram completa ausência de sintomas em comparação com nenhum paciente do grupo placebo. Entretanto, uma limitação do estudo, que está associada ao tamanho da amostra (necessariamente pequeno devido a raridade da doença) foi a presença de sintomas (dor de cabeça, febre e fadiga) atribuída a distúrbios não-CAPS em quatro pacientes ao final da fase 2. Como um resultado, os sintomas relatados pelos paciente , neste momento, não diferiram significativamente entre o grupo canaquinumabe e o grupo do placebo. A análise detalhada dos registros para estes quatro pacientes revelou que todos tinham tido uma boa resposta à canaquinumabe, e seus médicos haviam avaliado a atividade da doença CAPS como ausente ou mínima.</p> <p>Citações na página 12 – Comentários e limitações do estudo de Lachmann 2009: “houve aumento da incidência de infecções suspeitas no grupo dos pacientes utilizando canaquinumabe durante a fase 2 o estudo em relação ao placebo (<math>p = 0,03</math>).” “Infecções suspeitas foram mais prevalentes em pacientes recebendo canaquinumabe do que placebo” Considerações Novartis: Em geral, as infecções apresentadas neste estudo não foram sérias.</p> |            |

| Dt. contrib. | Tipo de instituição | Descrição da contribuição   | Referência |
|--------------|---------------------|---|------------|
| 04/07/2013   | Empresa             | <p>Citação na página 12 – Comentários e limitações do estudo de Lachmann 2009: “A seleção dos pacientes que tiveram resposta positiva ao tratamento durante a fase 1 do estudo, para a fase 2, pode levar a um viés de alta taxa de resposta no grupo em tratamento durante a fase de randomização, em relação à população geral.” Considerações Novartis: Apesar da limitação mencionada, o desenho adotado para este estudo é apropriado para condições raras e graves. Na fase 1, aberta e constituída por apenas um grupo de tratamento (grupo canaquinumabe, n=35), 97% dos pacientes apresentaram resposta completa a canaquinumabe sendo elegíveis para a próxima fase. Portanto, na prática, este possível viés de randomização está minimizado.</p> <p>Citação na página 12 – Comentários e limitações do estudo de Lachmann 2009: “Não houve poder estatístico para detectar diferenças estatisticamente significantes entre os grupos nos desfechos secundários e em relação às avaliações dos pacientes” Considerações Novartis: CAPS é uma doença rara (1 a cada milhão de pacientes) e criar um estudo com “poder estatístico” nos desfechos secundários não é algo acessível. Além disso, não existe grupo controle para comparação de segurança e eficácia já que se trata de uma doença orfã e estaríamos excluindo dos pacientes de estudo o acesso ao tratamento que implicaria em várias considerações éticas.</p> <p>Citação na página 13 – Comentários e limitações do estudo de Kuemmerle-Deschner 2011: “Há referência que 90,4% dos pacientes experimentaram pelo menos 1 evento adverso” Considerações Novartis: CAPS é uma doença grave que acomete vários sistemas, sendo comum “eventos adversos” nesse grupo de pacientes e que não necessariamente estão relacionados com o tratamento mas principalmente com a patologia. É importante mencionar que 10,8% da coorte completa e 12,8% das crianças apresentaram o que consideramos evento adverso sério. É interessante observar que no estudo de Lachman2009 (anteriormente mencionado na pág 12) dos pacientes em uso de placebo, 88% apresentaram eventos adversos demonstrando como eles são comuns nesse grupo de pacientes pela própria complexidade da doença.</p> |            |

| Dt. contrib. | Tipo de instituição             | Descrição da contribuição  | Referência                  |
|--------------|---------------------------------|--|-----------------------------|
| 04/07/2013   | Empresa                         | <p>Citação na página 13 – Comentários e limitações do estudo de Kuemmerle-Deschner 2011: “14 pacientes requereram ajuste de dose ou interrupção do tratamento por algum período devido a evento adverso médio a moderado e três deles foram descontinuados devido a evento adverso sério”Considerações Novartis:Em dois pacientes, devido a aumento nos níveis de PCR e VHS foi necessário reajuste da dose. De fato, apesar da mutação ter sido identificada em apenas 1 gene (CIAS1), a doença apresenta 3 fenotipos com características clínicas comuns, não sendo incomum ajuste de doses principalmente na população pediátrica e na população com fenotipo mais grave da doença (NOMID/CINCA), talvez pela quantidade de IL1 produzida. Nos pacientes com descontinuação de tratamento, em 1 foi relatado síndrome nefrótica/proteinúria que é uma complicação decorrente da própria patologia pela deposição de amilóide e que pode levar a doença renal crônica e tratamento dialítico e, em um paciente com esclerose múltipla que foi posteriormente reintroduzido no tratamento com boa evolução.</p> <p>Citação na página 13 – Comentários e limitações do estudo de Kuemmerle-Deschner 2011: “Em 36 (21,7%) pacientes doses superiores à padrão foram requeridas (pacientes pediátricos e com NOMID).”Considerações Novartis:Apesar de a mutação ter sido identificada em apenas 1 gene (CIAS1), a doença apresenta 3 fenotipos com características clínicas comuns, porém diferente severidade talvez pela quantidade de IL1 produzida. Sendo assim, isso justificaria a necessidade de maior dose de canakinumab para neutralização de maior quantidade de IL1 produzida nesses pacientes.É importante mencionar que 20 pacientes nesse estudo apresentaram anormalidade no exame neurológico realizado por neurologista. Ao final de 2 anos em 9 pacientes houve normalização e melhora em 2 pacientes. Dos 63 pacientes que apresentavam audiograma anormal, em 9 houve normalização, em 13 houve melhora e em 29 estabilização. Não havia dados disponíveis de 12 pacientes. Dos 22 pacientes com achado oftalmológico anormal, 1 paciente normalizou, houve melhora em 6 e em 15 estabilização. Houve resolução de edema macular e 1 paciente com</p> <p>Citações sobre a análise de custo-efetividadeConsiderações Novartis:A análise econômica apresentada possui limitações metodológicas esperadas em todas as avaliações de medicamentos para doenças raras.</p> |                             |
| 05/07/2013   | Instituição de saúde / hospital | Segue em anexo apresentação de relato de caso de pte portadora de Síndrome CINCA/NOMID em uso do canaquinumabe com excelente resposta clínica e laboratorial. Pcte é acompanhada no ambulatório de reumatologia pediátrica no HC-UFPE.   | <a href="#">Clique aqui</a> |
| 05/07/2013   | Instituição de saúde / hospital | Segue em anexo, apresentação de relato de caso de paciente portadora de síndrome CINCA/NOMID em uso do canaquinumabe com excelente resposta clínica e laboratorial   | <a href="#">Clique aqui</a> |

| Dt. contrib. | Tipo de instituição   | Descrição da contribuição  | Referência                  |
|--------------|-----------------------|--|-----------------------------|
| 06/07/2013   | Instituição de ensino | Carta do Grupo Brasileiro de Estudo das Síndromes Autoinflamatórias a favor da aprovação do canaquinumabe para uso no SUS. | <a href="#">Clique aqui</a> |

| Dt. contrib. | Tipo de instituição   | Descrição da contribuição  | Referência                         |
|--------------|-----------------------|--|------------------------------------|
| 08/07/2013   | Instituição de ensino | <p>As síndromes periódicas associadas a criopirina (CAPS) representam algumas das principais doenças autoinflamatórias associadas à superprodução de interleucina-1<math>\beta</math> (IL-1<math>\beta</math>), uma citocina pró-inflamatória que regula a resposta imune inata. Nos ambulatórios de Reumatologia Pediátrica do Instituto da Criança do e da Disciplina de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), temos pacientes com os três fenótipos de CAPS, desde a forma mais leve, a urticária familiar ao frio (FCAS), a síndrome de Muckle–Wells (MWS), até a forma mais grave, mutilante e com incontestável risco de vida, a síndrome crônica infantil neurológica, cutânea e articular (CINCA). Os pacientes com CINCA apresentam manifestações sistêmicas e graves da doença desde as primeiras semanas de vida, sendo comum aparecerem lesões cutâneas com algumas horas de vida. Os sintomas inflamatórios, como febre, são comumente contínuos e associados a um relevante retardo de crescimento. Uma manifestação típica da síndrome é meningite asséptica crônica, com uma variedade de sintomas como irritabilidade crônica, cefaléia, convulsões, hemiplegia transitória, espasticidade de membros inferiores, retardo do desenvolvimento neuropsicomotor e mental. Cerca de 80% dos pacientes não tratados desenvolvem perda auditiva neurossensorial e alterações oculares como conjuntivite, uveíte anterior e posterior com possibilidade de cegueira legal, papiledema e atrofia óptica com perda visual. A maioria dos pacientes apresenta epifisite e metafisite de ossos longos, com encurtamento dos membros e deformidades articulares. Artropatia típica é vista em 50% dos pacientes. Além das lesões articulares deformantes progressivas e das sequelas neurológicas irreversíveis, há um risco elevado de desenvolvimento de amiloidose secundária nos raros pacientes que atingem as idades adolescente e adulta (Jesus AA et al., 2010; Koné-Paut I et al., 2012). Nestes casos, os pacientes evoluem para insuficiência renal crônica dialítica com possibilidade de transplante renal e óbito. A gravidade desta doença vem sendo rotineiramente evidenciada nos pacientes do HC-FMUSP, com estresse também para todo corpo clínico. Nosso paciente mais grave em seguimento apresenta desde o primeiro dia de vida, lesões eritematosas máculo-papulares difusas e febre persistente não associada a processos infecciosos. Suspeitado de síndrome CINCA, com confirmação pela análise genética de mutação no gene CIAS1 (G755R mutation), no domínio da criopirina. Foi refratário a corticoterapia e talidomida, evoluindo com persistência das lesões cutâneas, febre contínua, retardo de crescimento, retardo neuropsicomotor, espasticidade de membros e limitações articulares compatíveis com a síndrome (Jesus AA et al., 2008). Outro caso do HC-FMUSP faleceu na adolescência por sepse e amiloidose secundária e recentemente outro paciente adulto evoluiu com doença mutilante progressiva, com cegueira legal bilateral e faleceu por sepse; ambos não receberam tratamento eficaz com antagonista contra IL-1<math>\beta</math> para a síndrome CINCA. Além da gravidade e risco de óbito, o impacto na qualidade de vida desses pacientes e familiares é muito alto. Os sintomas constitucionais, a fadiga excessiva, a dor crônica e as importantes limitações físicas resultam frequentemente em uma grave restrição às suas atividades de vida diária e ao convívio social. Além disso, o comprometimento neurológico e auditivo podem agravar a exclusão social desses pacientes. Absenteísmo ao trabalho e demissão foram relatados em até 78% desses pacientes. Em um estudo duplo-cego randomizado placebo-controlado em relação ao impacto de canakinumabe nos sintomas de CAPS e na qualidade de vida relacionada à saúde, foram demonstradas melhoras muito rápidas e</p> | <p><a href="#">Clique aqui</a></p> |

marcantes em diversos aspectos da qualidade de vida, especialmente na dor e capacidade física dos pacientes (Koné-Paut I et al., 2011). Atualmente, os antagonistas IL-1 são as drogas de escolha para o tratamento de CINCA, conferindo uma melhora expressiva de todas as manifestações da doença e, conseqüentemente, reduzindo gravidade, risco de óbito e qualidade de vida dos paciente (Jesus AA et al., 2012). Em um estudo aberto em pacientes com FCAS (n=30 pacientes), MWS (n=103) e CINCA (n=32) canakinumabe foi eficaz em 90% dos pacientes para os sintomas constitucionais e melhorou sua qualidade de vida. Novas avaliações neurológicas durante 2 anos de tratamento canakinumabe demonstraram normalização em 9/20 pacientes. As audiometrias eram alteradas em 63 pacientes no início do estudo, com melhora em 13/63 pacientes após canakinumabe. O envolvimento ocular normalizou em 1/22, melhorou em 6/22 e manteve-se inalterado em 15 pacientes. Três em quatro pacientes com amiloidose melhoraram e um piorou (Kuemmerle-Deschner JB et al., 2011). Como o uso de anti-IL-1, como canakinumabe, em drogas CAPS ainda é relativamente novo, a sua eficácia e segurança em um longo prazo, não são completamente conhecidas. No entanto, como um todo, as drogas anti-IL-1 tem se mostrado benéficas e bem toleradas em pacientes com CAPS. Atualmente a única droga disponível para tratamento no Brasil é o canakinumabe, entretanto ainda não disponível pela Secretária de Saúde para uso nestes pacientes. Este medicamento também ainda não foi utilizado para tratamento nos pacientes no HC-FMUSP. Em resumo, o tratamento desses pacientes com bloqueadores de IL-1 (como canakinumabe) tem melhorado significativamente gravidade, risco de óbito (principalmente amiloidose), complicações, qualidade de vida e inserção social. Assim sendo, acreditamos que o canakinumabe é indispensável e deve estar disponível e ser utilizado em nossos pacientes do HC-FMUSP com síndrome CINCA. Referências sugeridas:

- Jesus AA, Silva CA, Segundo GR, Aksentijevich I, Fujihira E, Watanabe M, Carneiro-Sampaio M, Duarte AJ, Oliveira JB. Phenotype-genotype analysis of cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS): description of a rare non-exon 3 and a novel CIAS1 missense mutation. *J Clin Immunol.* 2008; 28:134-138.
- Jesus AA, Oliveira JB, Hilário MO, Terreri MT, Fujihira E, Watase M, Carneiro-Sampaio M, Silva CA. Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes. *J Pediatr (Rio J).* 2010; 86:353-66.
- Jesus AA, Fujihira E, Watase M, Terreri MT, Hilario MO, Carneiro-Sampaio M, Len CA, Oliveira SK, Rodrigues MC, Pereira RM, Bica B, Silva NA, Cavalcanti A, Marini R, Sztajnbok F, Quintero MV, Ferriani VP, Moraes-Vasconcelos D, Silva CA, Oliveira JB. Hereditary autoinflammatory syndromes: a Brazilian multicenter study. *J Clin Immunol.* 2012; 32:922-32.
- Koné-Paut I, Piram M. Targeting interleukin-1; in CAPS (cryopyrin-associated periodic) syndromes: what did we learn? *Autoimmun Rev.* 2012; 12:77-80.
- Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Cartwright R, Hawkins PN, Tran TA, Bader-Meunier B, et al. Two-year results from an open-label, multicentre, phase III study evaluating the safety and efficacy of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome across different severity phenotypes. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70:2095-102.
- Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, et al. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther.* 2011; 13:202.

Dra Adriana Almeida de Jesus<sup>1</sup>Dr. Nadia Emi Aikawa<sup>1,2,3</sup>Profa. Dra. Eloisa Bonfá<sup>2,3</sup>Prof. Dr. Clovis Artur Almeida da Silva<sup>1,31</sup>. Instituto da

| Dt. contrib. | Tipo de instituição     | Descrição da contribuição  | Referência |
|--------------|-------------------------|--|------------|
|              |                         | Criança do HC-FMUSP2. Disciplina de Reumatologia do HC-FMUSP3. Centro de Dispensação de Medicamentos de Alto Custo (CEDMAC) do HC-FMUSP  |            |
| 08/07/2013   | Associação de pacientes | Considerando a nossa missão de garantia de direito dos pacientes, em sua integralidade e considerado que as síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS) do nosso segmento e a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes e considerando Os desfechos mensurados na maioria dos estudos foram: melhora global de sintomas percebida por médico e paciente, remissão de sintomas e tempo de ausência das manifestações. a AMAVI sugere a incorporação:Tipo: MEDICAMENTOPrincípio Ativo: CANAQUINUMABENome comercial: ILARIS®Fabricante: NOVARTIS BIOCIÊNCIAS S.A. |            |