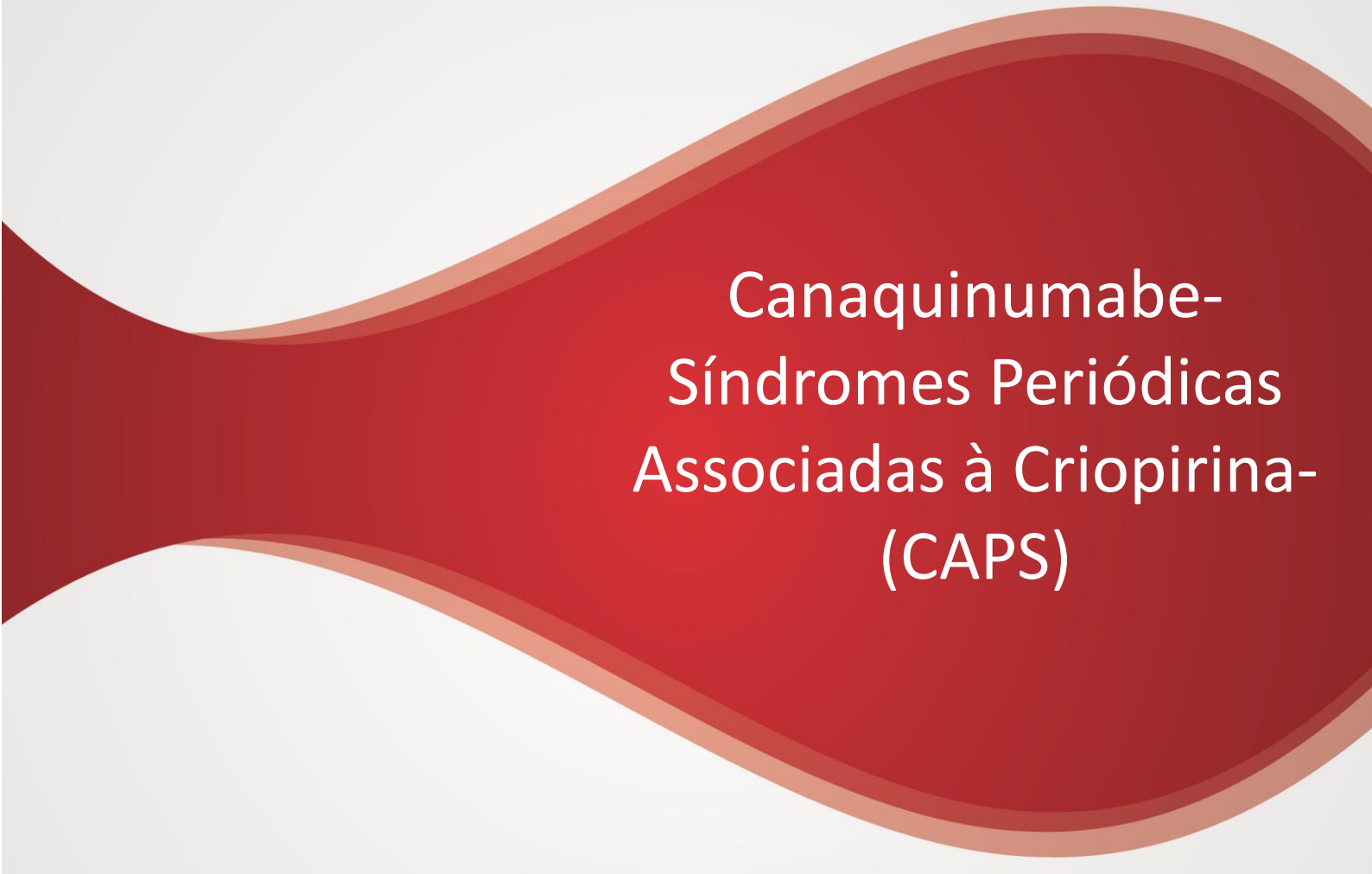


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Canaquimumabe-  
Síndromes Periódicas  
Associadas à Criopirina-  
(CAPS)

Outubro de 2013

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de  
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 76

2013 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933.

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

Home Page: [www.saude.gov.br/sctie](http://www.saude.gov.br/sctie) -> Novas Tecnologias

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui 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.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

## SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO.....	3
2.	A DOENÇA.....	5
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA.....	5
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	7
3.	A TECNOLOGIA.....	8
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	10
4.1	EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	11
4.2	ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	16
4.3	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	22
5.	INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	24
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
7.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	25
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	26
9.	DECISÃO.....	30
10.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	31
10.	REFERÊNCIAS.....	31



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** CANAQUINUMABE (ILARIS®)

**Indicação:** SÍNDROMES PERIÓDICAS ASSOCIADAS À CRIOPIRINA (CAPS)

**Demandante:** NOVARTIS BIOCÊNCIAS S.A

**Contexto:** a síndrome periódica associada à criopirina (CAPS) compreende um conjunto de doenças, ditas autoinflamatórias, causadas por mutações no gene *cold induced autoinflammatory syndrome 1* (CIAS1), que codifica a proteína criopirina (NALP3 ou PYPAF1). Essa mutação provoca uma superexpressão de IL-1 $\beta$ , o que provoca episódios recorrentes de inflamação sistêmica nos pacientes afetados. Trata-se de uma doença rara, com menos de 30 casos identificados no Brasil. O tratamento oferecido atualmente no SUS baseia-se em medicamentos não específicos para a doença, com vistas a suprimir os componentes inflamatórios da CAPS, a fim de controlar os episódios autoinflamatórios agudos e aliviar os sintomas, diminuindo a duração e frequência de eventos e evitando complicações graves em longo prazo. São eles: antiinflamatórios não-esteroidais, bloqueadores de fator de necrose tumoral, glicocorticoides, anti-histamínicos e imunossupressores.

**Pergunta:** a pergunta formulada pelo demandante envolve o uso de canaquinumabe para tratamento de pacientes pediátricos e adultos com CAPS, em busca de desfechos de eficácia e segurança (sem restrição), além dos aspectos econômicos associados à introdução desta terapia. Restringiu-se a busca na literatura por metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas.

**Evidências científicas:** pesquisa nas bases de *dados Cochrane, Medline, Lilacs e Embase*, além de buscas em sítios eletrônicos de agências de ATS e suas bases de dados foram realizadas. Após análise de qualidade, 5 artigos foram incluídos. Tratam-se de estudos fase II e fase III com duração média de 24 semanas e um deles com 2 anos de seguimento, todos comparando o canaquinumabe a placebo ou a nenhum tratamento, além de um estudo que avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde da população acompanhada em um dos estudos avaliados. 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. Podem-se citar como principais limitações dos estudos a falta de um grupo comparador, o número amostral pequeno de pacientes e a curta duração da fase duplo-cego nos estudos, impossibilitando a avaliação em médio e longo prazo de desfechos definitivos da doença, além de resultados relacionados à prevenção de complicações da doença em longo prazo.

**Avaliação econômica:** um modelo de Markov foi demonstrado, compreendendo quatro estados de saúde na progressão da doença dos pacientes com CAPS: CAPS, CAPS com amiloidose (AA), CAPS

com insuficiência renal em fase terminal e morte, em pacientes adultos e pediátricos com CAPS a partir do início do tratamento até a morte, ou 100 anos. Foram considerados dois horizontes de tempo de tratamento, nos quais os pacientes iniciavam o tratamento com 4 ou 38 anos de idade. Através dos modelos matemáticos apresentados, o demandante afirma que o tratamento iniciado aos 4 e aos 38 anos de idade, trazem um benefício clínico de 13,7 e 10,3 anos de vida ganho, respectivamente, em relação ao não-tratamento. A razão de custo efetividade incremental para ambos os casos foi de, respectivamente, R\$ 730.860,06 e R\$ 455.678,83 por ano de vida ganho, considerando os custos com o tratamento total em relação ao grupo comparador (neste caso, medicamentos não-específicos disponíveis no SUS).

**Avaliação de Impacto Orçamentário:** a previsão de impacto orçamentário levou em consideração o quantitativo de pacientes que se conhecem diagnosticados no país, tratados e não tratados com canaquinumabe (n=28) e o percentual estimado do número de pacientes em tratamento nos próximos anos, resultando num impacto orçamentário total em 5 anos de R\$ 15.920.374,16.

**Realidade:** busca nas agências de avaliação de tecnologias CADTH-Canadá (parecer de não recomendação de incorporação), NICE- Reino Unido (demanda não avaliada) e em órgão governamental de reembolso da Austrália (não foram encontradas informações).

**Discussão:** a falta de estudos comparativos e com maior tempo de seguimento dos pacientes resulta em poucos subsídios para fornecer uma adequada avaliação dos benefícios e riscos no uso do medicamento em longo prazo, ou mesmo, se o medicamento seria eficaz em evitar ou reverter danos em pacientes afetados pela amiloidose em relação aos tratamentos já disponibilizados pelo SUS. O modelo econômico apresentou limitações importantes, pois calculou o benefício clínico em relação a nenhum tratamento, enquanto que os custos foram comparados com as alternativas disponíveis no SUS, o que limita o cálculo da razão de custo-efetividade incremental, que mesmo no modelo proposto foi bastante elevado.

**Decisão:** a recomendação inicial da CONITEC foi pela **não incorporação** da tecnologia. A consulta pública recebeu 18 contribuições e, após a análise das mesmas, o plenário decidiu por manter a recomendação de **não incorporação** do canaquinumabe para o tratamento das síndromes periódicas associadas à criopirina – CAPS. No entanto, o plenário sugeriu que o tema seja remetido para estudo junto à área técnica da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde responsável pela estruturação da Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras no SUS, a fim de avaliar o uso do medicamento no tratamento da condição (fenótipo) mais grave da doença (CINCA/NOMID).



## 2. A DOENÇA

### 2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

A Síndrome Periódica Associada à Criopirina (CAPS) compreende um espectro de distúrbios inflamatórios aparentemente distintos, raros, hereditários e de gravidade crescente, classificada segundo seus fenótipos diferenciados em Síndrome autoinflamatória familiar ao frio (FCAS), a Síndrome de Muckle-Wells (MWS) e a Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (também conhecida como síndrome neurocutâneo-articular crônica infantil (NOMID)).<sup>1</sup> Os distúrbios que compõem a CAPS são classificados como autoinflamatórios, termo designado por Kastner e O'Shea<sup>2</sup> no século passado para descrever um grupo de doenças que não se encaixam numa categorização clássica das doenças imunológicas autoimunes. Os distúrbios autoinflamatórios são caracterizados por episódios recorrentes de inflamação sistêmica, muitas vezes manifestando-se com febre, como também com inflamação em tecidos específicos, como articulações, pele, intestinos e olhos<sup>3</sup>. As características clínicas são geralmente semelhantes a infecções ou sintomas reumatológicos. Não há evidências de patógenos nem aumento aparente em autoanticorpos ou células T antígeno-específicas, que geralmente são vistos em doenças autoimunes, por isso a classificação distinta<sup>3</sup>. Nestes distúrbios, ataques inflamatórios são suscitados por estímulos não usuais como temperatura, exercício e stress<sup>3</sup>. A maioria destas distúrbios parecem ser devido a uma desregulação no sistema imune inato, que é não específico e não requer sensibilização inicial por um antígeno, provocando neutrofilia proeminente no sangue e tecidos e desregulação de citocinas inflamatórias e seus receptores<sup>4</sup>. Citocinas inflamatórias como a interleucina 1L- $\beta$  tem um papel importante nesta síndrome.

A CAPS é causada por mutações no gene *cold induced autoinflammatory syndrome 1* (CIAS1), localizado no cromossoma 1q44, responsável por codificar a proteína criopirina (NALP3 ou PYPAF1), expressa predominantemente em leucócitos de sangue periférico<sup>5</sup>. A criopirina está envolvida na regulação da caspase-1, afetando a liberação de IL-1 $\beta$  de modo a superexpressar a sua produção e o desencadeamento de sintomas inflamatórios e sistêmicos, além de também estar envolvida na regulação da via de ativação do fator nuclear kappa B (NF $\kappa$ B) e a apoptose<sup>6</sup>. Mutações diferentes no gene CIAS1 têm sido associadas à CAPS, e algumas dessas mutações estão exclusivamente associadas a uma das síndromes (fenótipos FCAS, MWS e/ou NOMID)<sup>7</sup>. Sendo uma patologia genética que segue um padrão autossômico

dominante, os indivíduos com CAPS geralmente têm um dos pais afetados pela doença, e tem 50% de chance de ter uma prole afetada<sup>8,9</sup>. Embora siga um padrão de transmissão autossômica dominante, observam-se casos que ocorrem por mutações espontâneas, em especial nos pacientes com CINCA/NOMID<sup>9</sup>.

As características peculiares a cada uma dessas criopirinopatias são descritas na tabela abaixo, sendo a FCAS o fenótipo menos grave e a NOMID/CINCA, o fenótipo mais grave.

**Tabela 1. Características dos fenótipos da CAPS**

	<b>FCAS</b>	<b>MWS</b>	<b>NOMID/CINCA</b>
Início	infância	infância	desde o nascimento
Gene	<i>CIAS1</i>	<i>CIAS1</i>	<i>CIAS1</i>
Herança	autossômica dominante	autossômica dominante	autossômica dominante; mutações denovo
Proteína	criopirina	criopirina	criopirina
Duração da febre	6 a 24 horas	1 a 2 dias	Contínua
Manifestações clínicas mais específicas	Sintomas desencadeados pelo frio	Surdez neurosensorial	Atraso no DNPM; meningite asséptica; papiledema; alargamento epifisário
Envolvimento neurológico	Ausente	Meningite crônica em alguns casos	Meningite crônica e atrofia cerebral
Sinais e sintomas	Cansaço e fadiga	Cansaço severo e fadiga	Cansaço severo e fadiga; hepatoesplenomegalia; linfadenopatia; anemia
Frequência de amiloidose	Rara (2%)	25 a 33%	Risco elevado

DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor . Adaptado de Hentgen<sup>10</sup>, 2005 e Jesus<sup>11</sup>, 2010.

O diagnóstico da doença, devido à sobreposição de seus sintomas com outras condições clínicas e diferentes graus de gravidade é feito através de uma revisão dos sintomas clínicos aliado a avaliações laboratoriais<sup>12</sup> (proteína amiloide-A sérica, proteína C-reativa, função renal), procedimentos diagnósticos<sup>6</sup> (biópsia de pele - verificar presença de infiltração neutrofílica) e testes genéticos (principalmente mutações no éxon 3 do gene NLRP3)<sup>12</sup>.

A CAPS é considerada uma doença órfã, com número relativamente pequeno de casos, mesmo considerando-se em âmbito mundial. Os poucos dados epidemiológicos disponíveis sobre a doença, e a própria dificuldade no diagnóstico, torna difícil estimar a incidência e prevalência exata da CAPS<sup>13</sup>. Nos Estados Unidos, estima-se que o número total de casos de CAPS varia de 300 a 500, com incidência de cerca de 1/1.000.000 de pessoas, dados semelhantes estimados para a Europa<sup>14</sup>, sendo o FACS e o MWS os fenótipos CAPS mais comum diagnosticados. No Brasil, a prevalência estimada por Jesus e colaboradores foi de 28 casos, sendo que 6 tiveram a confirmação genética do diagnóstico (pelo menos uma mutação no gene NLRP3), e que nos fenótipos clínicos de 26 pacientes, predominou-se a ocorrência de NOMID (46%), seguido de FCAS (29%) e MWS (25%)<sup>15</sup>.

O impacto da CAPS na qualidade de vida dos indivíduos acometidos é alto, considerando a variedade de sintomas debilitantes ou mesmo incapacitantes em longo prazo e a interferência das manifestações na rotina dos pacientes, restringindo suas atividades sociais, escolares e laborais, principalmente nas formas mais graves da doença.<sup>16</sup> A amiloidose é um dos desfechos mais graves do CAPS. Isso ocorre porque a proteína amiloide, acumulando-se nos tecidos como resposta a inflamações persistentes, pode afetar o funcionamento de muitos órgãos, em especial o rim, levando à insuficiência renal terminal e morte<sup>17</sup>.

## **2.2. Tratamento recomendado**

No tratamento de doenças raras, abordar as necessidades específicas de cada paciente trata-se de um grande desafio, pois as estas doenças são frequentemente crônicas, progressivas, degenerativas e/ou incapacitantes.

O Brasil não possui protocolo clínico específico para o tratamento da CAPS. Contudo, atualmente está vigente no sítio eletrônico do Ministério da Saúde a Consulta Pública nº 07/2013, voltada à linha de cuidado em doenças raras no SUS, que trata sobre as normas para habilitação de Serviços de Atenção Especializada e Centros de Referência em Doenças Raras no SUS e sobre as Diretrizes para Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras no âmbito do SUS. De acordo com esse documento, o principal objetivo do Ministério da Saúde é estruturar

uma Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras que compatibiliza o cuidado integral (promoção, prevenção, tratamento e reabilitação) em todos os níveis de atenção, com equipe multiprofissional e atuação interdisciplinar, possibilitando equacionar os principais problemas de saúde relacionados a Doenças Raras no âmbito do SUS<sup>18</sup>.

Não existe até o momento a cura para a CAPS. Sendo assim, os tratamentos disponíveis objetivam: controlar os episódios autoinflamatórios agudos para alívio dos sintomas, diminuir a sua duração e frequência e evitar complicações graves em longo prazo.

No tratamento da CAPS, tem-se utilizado medicamentos não específicos para a doença, mas com vistas a suprimir os componentes inflamatórios da CAPS. São eles: antiinflamatórios não esteroidais (AINES), glicocorticoides, imunossupressores e anti-histamínicos<sup>19</sup>. A eficácia destes tratamentos varia amplamente entre os pacientes. Também os bloqueadores de fator de necrose tumoral (anti-TNF) têm sido usados, incluindo etanercepte, talidomida e metotrexato.

Em relação aos tratamentos específicos, a constatação da superexpressão de IL-1 $\beta$  nos pacientes acometidos por CAPS, levou ao desenvolvimento de medicamentos alvo-específicos para o seu tratamento, através dos diversos mecanismos de inibição de IL-1 $\beta$ . Dentre eles estão:

- Anakinra: antagonista homólogo não glicosado do receptor da IL-1, atua inibindo competitivamente a ligação de IL-1 $\alpha$  e IL-1 $\beta$  ao seu receptor. O tratamento se dá por injeções diárias e até então não há aprovação do mesmo para utilização no Brasil.
- Rilonacepte: composto por uma glicoproteína de que se liga e neutraliza o IL-1 antes da sua ligação aos receptores celulares que induzem o processo inflamatório. O rilonacepte bloqueia a IL-1, não sendo específico para o bloqueio da IL-1 $\beta$ . O tratamento ocorre em aplicações semanais do medicamento. Também ainda não está registrado no Brasil pela ANVISA.
- Canaquinumabe: anticorpo monoclonal anti-IL-1 $\beta$  humana, que se liga a IL-1 $\beta$ , neutralizando a sua interação com seu receptor. O tratamento ocorre em aplicações a cada 8 semanas e já encontra-se registrado no Brasil desde março de 2010 pela ANVISA.

### **3. A TECNOLOGIA**

O canaquinumabe é um anticorpo monoclonal totalmente humano anti-IL-1 $\beta$  Humana do isótipo IgG1/kappa, que se liga com alta afinidade a IL-1 $\beta$  humana, neutralizando sua atividade biológica pelo bloqueio de sua interação com os receptores IL-1 $\beta$ . Desta forma,

impede a ativação genética induzida pela IL-1 $\beta$  e a produção de mediadores inflamatórios, como a interleucina-6 ou a ciclooxigenase-2. Ao ligar-se a IL-1 $\beta$  por um período de tempo sustentado, canakinumabe neutraliza sua ação, ajudando a atenuar os sintomas inflamatórios, podendo ser utilizado, portanto, para o tratamento de doenças caracterizadas pela produção excessiva, local ou sistêmica de IL-1 $\beta$ , como a CAPS<sup>20</sup>.

**Tipo:** MEDICAMENTO

**Princípio Ativo:** CANAQUINUMABE

**Nome comercial:** ILARIS®

**Fabricante:** NOVARTIS BIOCÍÊNCIAS S.A.

**Indicação aprovada na Anvisa:** É indicado para o tratamento das Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), em adultos e crianças com mais de 4 anos, incluindo: Síndrome Autoinflamatória Familiar desencadeada pelo Frio (FCAS) ou Urticária Familiar ao Frio (FCU), Síndrome de Muckle-Wells e Doença Inflamatória Multissistêmica de Início Neonatal (NOMID) ou Síndrome crônico –infantilneuroológica-cutâneo-articular (CINCA).

**Indicação proposta pelo demandante:** Tratamento das Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), em adultos e crianças com mais de 4 anos, incluindo: Síndrome Autoinflamatória Familiar desencadeada pelo Frio (FCAS) ou Urticária Familiar ao Frio (FCU), Síndrome de Muckle-Wells e Doença Inflamatória Multissistêmica de Início Neonatal (NOMID) ou Síndrome crônico –infantilneuroológica-cutâneo-articular (CINCA).

**Posologia e Forma de Administração:**

A dose recomendada é de 150mg para pacientes com CAPS com um peso corpóreo > 40kg e 2mg/kg para pacientes com CAPS com peso corpóreo  $\geq 15$  kg e  $\leq 40$ kg. É administrado em dose única a cada 8 semanas, por injeção subcutânea. Se uma resposta ao tratamento completo for alcançada subsequencialmente, o regime de intensificação da dose de 300mg e 4mg/kg a cada 8 semanas pode ser mantido.

**Preço proposto para incorporação:**

<b>APRESENTAÇÃO</b>	<b>Preço</b>
Frasco-ampola com 150mg de canaquinumabe. Pó para solução injetável-via subcutânea	R\$ 36.660,96*
	R\$ 23.439,13**
	R\$ 28.643,21***

\* Preço Fábrica aprovado pela CMED<sup>21</sup> (ICMS 18%). \*\* Preço Máximo de Venda ao Governo (PF 0% - CAP de 21,87%). \*\*\* Preço proposto para incorporação.

**Contraindicações<sup>20</sup>:** Hipersensibilidade confirmada a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. O uso concomitante de canaquinumabe com inibidores de fator de necrose tumoral (TNF) não é recomendado, pois isso pode aumentar o risco de infecções graves.

**Precauções<sup>20</sup>:** Canaquinumabe está associando ao aumento na incidência de infecções graves. Os médicos devem ter cautela quando administrá-los a pacientes com infecções, histórico de infecções recorrentes ou condições subjacentes que podem predispor-los a infecções.

**Eventos adversos da classe medicamentosa<sup>20</sup>:** infecções, vertigem, alterações laboratoriais.

#### **4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE**

**Demandante:** Novartis Biociências S.A.

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Novartis Biociência S.A. sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do Canaquinumabe, para Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina, visando avaliar a sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

Somente serão avaliados os estudos que se enquadram nos critérios estabelecidos na pergunta seguinte, cuja estruturação encontra-se na Tabela 2.

**TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO PARECER (PICO).**

<b>População</b>	PACIENTES PEDIÁTRICOS E ADULTOS COM SÍNDROMES PERIÓDICAS ASSOCIADAS À CRIOPIRINA (CAPS)
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	CANAQUINUMABE
<b>Comparação</b>	SEM RESTRIÇÃO DE COMPARADORES
<b>Desfechos (Outcomes)</b>	<u>EFICÁCIA E SEGURANÇA</u> : SEM RESTRIÇÃO DE DESFECHOS.  <u>AVALIAÇÃO ECONÔMICA</u> : UTILIZAÇÃO DE RECURSOS, CUSTO DA DOENÇA, RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL, RAZÃO DE CUSTO-UTILIDADE INCREMENTAL E IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.
<b>Tipo de estudo</b>	<u>EFICÁCIA E SEGURANÇA</u> : METANÁLISES, REVISÕES SISTEMÁTICAS, ENSAIOS CLÍNICOS E ESTUDOS OBSERVACIONAIS.  <u>AVALIAÇÃO ECONÔMICA</u> : ESTUDOS OBSERVACIONAIS E DE CUSTO DA DOENÇA, ANÁLISES ECONÔMICAS)

**Pergunta:** O uso do Canaquinumabe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS) quando comparado aos tratamentos não específicos para disponibilizados pelo SUS?

Utilizaram-se as bases de dados: *Cochrane*, *Medline*, *LILACS* e *EMBASE*. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas. Após a realização da busca nas bases de dados, 97 títulos não duplicados foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade e qualidade, selecionaram-se 10 estudos, e cinco deles foram incluídos na revisão.

#### 4.1 Evidência Clínica

**Tabela 2. Tabela apresentada pelo demandante com os estudos clínicos selecionados e análise dos resultados**

ESTUDO	DESENHO	POPULAÇÃO	RESULTADOS	GRAU DE RECOMEN DAÇÃO/ NÍVEL DE EVIDÊNCIA *

<p><b>Lachmann 2009</b><sup>1</sup></p>	<p>ECR multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo de fase III.</p> <p>- Fase I: Tratamento aberto por 8 semanas.</p> <p>- Fase II: Período randomizado, duplo-cego por 24 semanas.</p> <p>- Fase III: Fase de extensão aberta de 16 semanas</p>	<p>Pacientes adultos e pediátricos com CAPS (N=35).</p>	<p>Na fase I, 97% dos pacientes apresentaram resposta completa;</p> <p>Na fase II, 15 pacientes que receberam canaquinumabe continuaram em remissão;</p> <p>81% dos pacientes que receberam placebo na fase II apresentaram um agravamento da doença;</p> <p>Os dados de segurança mostraram a ocorrência de apenas dois eventos adversos graves na fase III do estudo;</p> <p>Nas fases I e II, a maioria dos pacientes relatou não ter reações no local da injeção;</p> <p>Não foi detectada imunogenicidade contra o canaquinumabe.</p>	<p>A/1B</p>
<p><b>Kuemmerl e- Deschner 2011</b><sup>22</sup></p>	<p>Ensaio Clínico multicêntrico aberto de fase III.</p>	<p>Pacientes adultos e pediátricos com CAPS (N=166).</p>	<p>Resposta completa foi alcançada em 78% (85/109) dos pacientes sem tratamento prévio, ocorrendo em um período de oito dias na maioria;</p> <p>Canaquinumabe foi associado a melhora dos sintomas e supressão da inflamação sistêmica com normalização dos níveis de PCR e SAA;</p> <p>Eventos adversos foram considerados leves a moderados;</p> <p>A maioria dos pacientes (92%) relatou não ter reações no local da injeção.</p>	<p>B/2B</p>
<p><b>Kuemmerl e- Deschner 2011</b><sup>23</sup></p>	<p>Ensaio Clínico de fase II.</p>	<p>Pacientes pediátricos com CAPS (N=7).</p>	<p>Resposta completa foi alcançada em 100% dos pacientes no prazo de sete dias após a primeira dose de canaquinumabe;</p> <p>Todos os pacientes relataram melhora dos sintomas dentro de 24 horas de tratamento com uma dose única de canaquinumabe;</p> <p>Eventos adversos foram leves a moderados e apenas um evento adverso grave foi relatado, desaparecendo durante o</p>	<p>B/2B</p>



			tratamento.	
<b>Kuemmerl e-Deschner 2009</b> <sup>24</sup>	Ensaio Clínico aberto de fase II.	27 pacientes com CAPS após o tratamento com canaquinumabe.	<p>Pontuação média dos questionários obtidos pelos pacientes com CAPS foi significativamente menor do que a pontuação esperada na população geral;</p> <p>Após uma única dose de canaquinumabe, os pacientes melhoraram sua pontuação de QVRS;</p> <p>A melhora na QVRS foi mantida durante 5 semanas após a administração com canaquinumabe.</p>	B/2B
<b>Kone-Paut 2010</b> <sup>25</sup>	Ensaio Clínico multicêntrico de fase III, que avaliou a QVRS da população do estudo de Lachmann <i>et al.</i> , 2009. (69)	Pacientes adultos e pediátricos com CAPS (N=35).	<p>Pontuações de QVRS para os pacientes com CAPS são indicativas de uma qualidade de vida reduzida em comparação com a população geral dos Estados Unidos.</p> <p>Melhorias foram evidentes em todos os questionários no oitavo dia após a administração com canaquinumabe.</p> <p>Pontuações se mantiveram estável durante a terapia com canaquinumabe.</p> <p>Canaquinumabe apresentou uma remissão induzida rápida e sustentada dos sintomas em pacientes com CAPS, acompanhado por melhora relevante na QVRS.</p>	A/1B

A classificação dos níveis de evidência foi feita pelo demandante segundo a Classificação de *Oxford Center for Evidence-Based Medicine*<sup>26</sup>.

#### **Comentários e Limitações dos estudos:**

##### **Lachmann 2009<sup>1</sup> :**

- O estudo utiliza como comparador placebo.
- 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.

- Houve aumento da incidência de infecções suspeitas no grupo dos pacientes utilizando canakinumabe durante a fase 2 do estudo em relação ao placebo ( $p=0,03$ ).

- 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.

- Não houve poder estatístico para detectar diferenças estatisticamente significantes entre os grupos nos desfechos secundários e em relação às avaliações dos pacientes.

- Infecções suspeitas foram mais prevalentes em pacientes recebendo canakinumabe do que placebo.

- O estudo foi patrocinado pela Novartis, assim como análise de dados foi realizada pela empresa. Os autores recebem honorários como consultores da Novartis.

#### **Kuemmerle-Deschner 2011 <sup>22</sup>**

- Estudo aberto, não controlado, acompanhou pacientes em 2 anos de tratamento.

- Análise incluiu todos os pacientes que receberam pelo menos 1 dose do medicamento do estudo.

- Na persistência de sintomas residuais, a dose foi aumentada em até 4 vezes da dose padrão, parecendo ser bem tolerada pelos pacientes.

- O estudo afirma normalização dos níveis de proteína C reativa e amilose sérica após o tratamento, com média de valor de 2,45 (0,2-147,9)mg/mL e 4,9 (0-636,0)mg/ml, respectivamente; no entanto, os intervalos de confiança são bastante largos.

- Há referência que 90,4% dos pacientes experimentaram pelo menos 1 evento adverso.

- 12,8% das crianças e 10,8% da coorte completa tiveram efeitos adversos sérios.

- 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.

- Sintomas médios a moderados foram observados por 21% dos pacientes

-Em 36 (21,7%) pacientes doses superiores a padrão foram requeridas (pacientes pediátricos e com NOMID).

-Estudo patrocinado pela Novartis. Autores recebem honorários por consultoria para a empresa.

#### **Kuemmerle-Deschner 2011**<sup>23</sup>

-Estudo fase 2, não controlado, com objetivo avaliar o uso de canaquinumabe na população pediátrica. Avaliou apenas sete pacientes, cinco deles com 4 a 13 anos e dois adolescentes com 16 e 17 anos.

- Eventos adversos mais comuns: infecções no trato respiratório superior (5 pacientes- 71%) e *rash* (4 pacientes- 57%).

-Suporte financeiro do estudo pela Novartis. Autores recebem subsídios como consultores, palestrantes ou funcionários da empresa.

#### **Kuemmerle-Deschner 2009**<sup>24</sup>

-Estudo fase 2, não controlado com pacientes menores de 16 anos.

- O arquivo disponibilizado pelo demandante para acesso ao estudo foi um extrato de anais de encontro científico, impossibilitando análises mais detalhadas de questões metodológicas do estudo.

#### **Kone-Paut 2010**<sup>25</sup>

- Trata-se de análise dos dados do estudo de Lachmann<sup>1</sup> *et al.*, 2009, avaliando o impacto da terapia com canaquinumabe em sintomas individuais na CAPS e na qualidade de vida relacionada à saúde (HRQoL). Foram utilizados questionários próprios da avaliação global de sintomas pelo paciente e equipe médica, além dos instrumentos SF-36 *Short Form Health Survey*, *Funcional Assesment of Chronic illness therapy-fatigue* e o Child Health Questionnaire (para a avaliação das crianças).

- A comparação dos parâmetros de qualidade de vida se deu em relação às mesmas características dos pacientes no início do estudo (baseline)- sem nenhum tratamento.

- Os resultados dos instrumentos de avaliação global utilizados pelo paciente e pelo médico não podem ser comparados com outros estudos que utilizam diferentes medidas, pois não são padronizados.

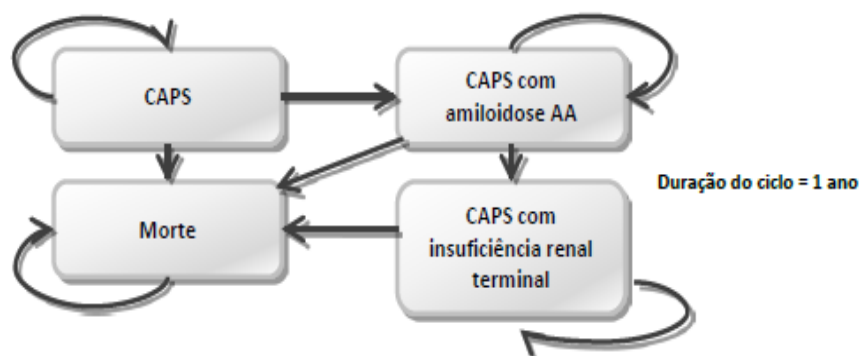
-Análise dos dados do estudo feita pela Novartis, assim como suporte financeiro. Autores recebem honorários por palestras e consultorias na empresa.

Após análise dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC não considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. Por isso, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório.

#### 4.2 Análise de Custo-efetividade

Um modelo de Markov, desenvolvido por Gauthier e colaboradores<sup>27</sup> foi demonstrado, compreendendo quatro estados de saúde na progressão da doença dos pacientes com CAPS: CAPS, CAPS com amiloidose (AA), CAPS com insuficiência renal em fase terminal e morte, conforme ilustrado na figura 1

Figura 1. Estrutura do modelo de Markov



Para a obtenção das probabilidades no modelo, o demandante considerou-se que:

-25% dos pacientes com CAPS desenvolvem AA ao longo da vida (informa o dado ser de acordo com a literatura<sup>28,29</sup>).

-risco de insuficiência renal terminal em pacientes com AA- obtida a partir de estudos observacionais<sup>31</sup>.

-risco de morte em pacientes com AA- obtida a partir de estudos observacionais<sup>30</sup>;

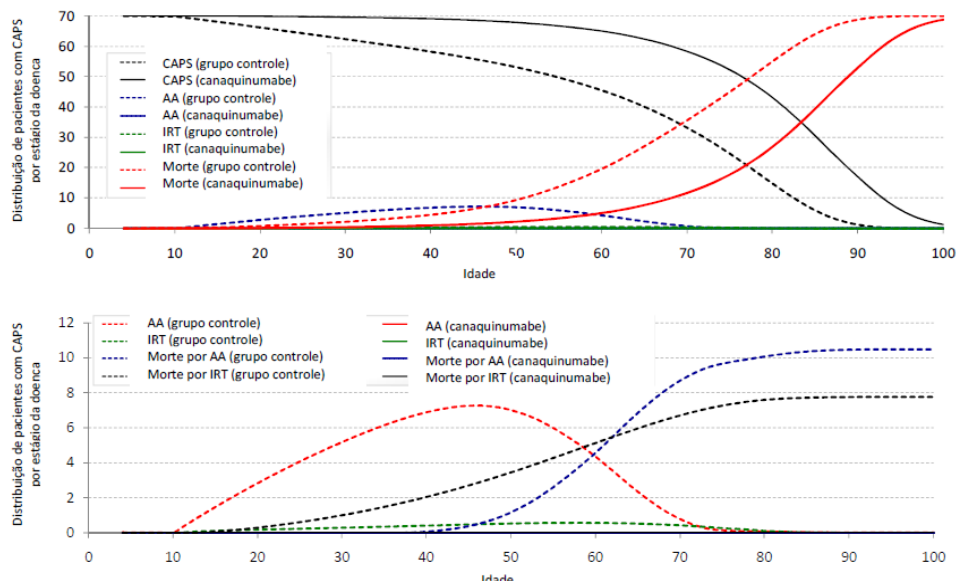
-expectativa de vida de pacientes com CAPS e insuficiência renal terminal- baseada na opinião de especialistas.

Ressalta-se que as referências dos estudos citados acima, não estão disponíveis no dossiê, sendo resgatadas apenas no trabalho original de Gauthier<sup>27</sup>, que foi apresentado à CONITEC como um pôster científico.

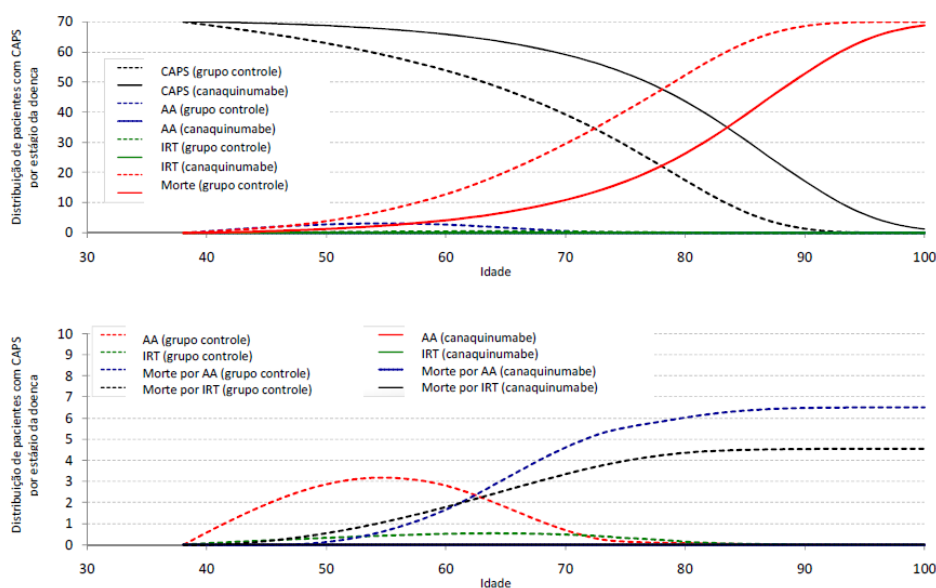
O modelo foi construído para pacientes adultos e pediátricos com CAPS a partir do início do tratamento, até a morte ou 100 anos. As probabilidades dos eventos foram aplicadas a uma população de 70 pacientes com CAPS, número estimado de pacientes com CAPS no Reino Unido, segundo Gauthier<sup>27</sup>.

Através dos modelos matemáticos apresentados, o demandante afirma que o tratamento iniciado 4 anos de idade em todos os pacientes evitaria um total de 18 pacientes com AA e 8 casos com insuficiência terminal, sendo o benefício clínico de 13,7 anos de vida ganhos, em comparação a pacientes não tratados com canaquinumabe. Assumindo como o início de tratamento, com 38 anos (considerou-se a média estimada para o diagnóstico), um total de 11 casos de AA e 4 de insuficiência renal na fase terminal seriam evitados e os pacientes ganhariam, em média, 10,2 anos de vida. Assim, em ambos os modelos apresentados haveria redução da incidência de complicações decorrentes da doença, além de ganho de anos de vida (Figura 2 e Figura 3).

**Figura 2. Distribuição dos pacientes se o tratamento com canaquinumabe for iniciado aos 4 anos de idade em todos os pacientes**



**Figura 3. Distribuição dos pacientes se o tratamento com canaquinumabe for iniciado com 38 anos de idade em todos os pacientes.**



### Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)

A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi realizada comparando o tratamento específico da CAPS com o tratamento não específico da CAPS a partir do modelo de decisão publicado por Gauthier<sup>27</sup>.

Foi considerado que a população inicia o tratamento aos 38 anos, com período estimado de tratamento de 30 anos. Somente os custos com a administração de canaquinumabe foram considerados, sem que fossem contabilizados os custos, com o manejo da amiloidose e insuficiência renal terminal, com custo relevante.

Considerou-se como “tratamento não específico” o conjunto dos medicamentos utilizados na prática clínica de acordo com o estudo brasileiro multicêntrico de Jesus em 2012<sup>15</sup>, que acompanhou pacientes com a patologia.

Foi calculado o custo anual com exames complementares realizados em pacientes com CAPS em uso de canaquinumabe ou de comparadores, e foram definidos os custos de tratamento medicamentosos com base no PMGV para o canaquinumabe e no BPS para os medicamentos já disponíveis no SUS.

**Tabela 3. Custo anual de acompanhamento de pacientes com CAPS.**

Exames	% em uso	Quantidade	Custo	Custo Total	Fonte
Hemograma	100%	6	R\$ 4,11	R\$ 24,66	SIGTAP 08/2012
Creatinina	100%	6	R\$ 1,85	R\$ 11,10	SIGTAP 08/2012
Bilirrubinas	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 08/2012
ALT	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 08/2012
AST	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 08/2012
Fosfatase Alcalina	100%	6	R\$ 2,01	R\$ 12,06	SIGTAP 08/2012
Proteína C Reativa	100%	6	R\$ 2,83	R\$16,98	SIGTAP 08/2012
Total	---	---	---	R\$ 100,98	

**Tabela 4. Custo anual com tratamento medicamento- grupo comparador.**

Medicamento	% em uso	Quantidade	Custo	Custo Total	Fonte
Corticosteroide (Prednisona 15mg/dia)	52,0%	365	R\$ 0,05	R\$ 9,68	BPS,08/2012
Metotrexato (15mg/semana)	29,0%	52	R\$ 2,68	R\$ 40,37	BPS,08/2012
Colchicina (1mg/dia)	25,0%	365	R\$ 0,17	R\$ 15,93	BPS,08/2012
Ciclosporina (200mg/dia)	11,0%	365	R\$ 219,44	R\$ 8.810,52	BPS,08/2012
Anti-TNF (Etanercepte 50mg/semana)	9,0%	52	R\$ 1.393,31	R\$ 6.520,67	CMED, PF 18%, 08/2012
Talidomida (100mg/dia)	8,0%	365	R\$ 0,42	R\$ 12,36	CMED, PF 0%, 08/2012
Total	---	---	---	R\$ 15.409,53	

**Tabela 5. Custo anual com tratamento medicamento- canaquinumabe.**

Medicamento	% em uso	Quantidade	Custo	Custo Total	Fonte
Canaquinumabe 150mg	100%	6	R\$ 28.643,21	R\$ 171.859,26	PMVG (ICMS 18%)
<b>Total</b>	-	-	-	<b>R\$ 171.859,26</b>	-

**Tabela 6. Custo incremental anual de tratamento com canaquinumabe versus comparador**

<b>Custo unitário- Canaquinumabe 150mg</b>	<b>R\$ 28.643,21</b>
<b>Número de doses por ano</b>	<b>6,0</b>
<b>Custo anual acompanhamento- Canaquinumabe</b>	<b>R\$ 100,98</b>
<b>Custo anual total por paciente- Canaquinumabe</b>	<b>R\$ 171.960,24</b>
<b>Custo anual com medicamentos- comparador</b>	<b>R\$ 15.409,53</b>
<b>Custo anual acompanhamento- comparador</b>	<b>R\$ 100,98</b>
<b>Custo anual total por paciente- comparador</b>	<b>R\$ 15.510,51</b>
<b>Custo incremental anual</b>	<b>R\$ 156.449,73</b>

Ao longo de 30 anos de horizonte temporal, o custo incremental por pacientes seria de R\$ 4.693.491,93. Considerando-se 10,3 aos de vida ganhos, estima-se uma RCEI de R\$ 455.678,83 por ano de vida ganho.

**Tabela 7. Caso base. Custos e benefícios incrementais e razão de custo-efetividade incremental em horizonte temporal de 30 anos (início do tratamento aos 38 anos de idade), PMVG (ICMS 18%).**

	Canaquinumabe	Comparador	Incremental
--	---------------	------------	-------------



Custos	R\$ 5.158.807,20	R\$ 465.315,27	R\$4.693.491,93
Anos de vida ganhos	-----	-----	10,3
RCEI	-----	-----	R\$ 455.678,83/ anos de vida ganho

**Tabela 8. Análise de sensibilidade. Custos e benefícios incrementais e razão de custo-efetividade incremental em horizonte temporal de 64 anos (início do tratamento aos 4 anos de idade), PMVG (ICMS 18%).**

	<b>Canaquinumabe</b>	<b>Comparador</b>	<b>Incremental</b>
Custos	R\$ 11.005.455,36	R\$ 992.672,57	R\$ 10.012.782,79111
Anos de vida ganhos	-----	-----	13,7
RCEI	-----	-----	R\$ 730.860,06/ anos de vida ganho

Análises de sensibilidade foram realizadas, com alterações no horizonte temporal e no preço do medicamento. Em um cenário alternativo, foi considerado o início do tratamento aos 4 anos de idade, com o benefício clínico de 13,7 anos de vida ganhos, conforme descrito no estudo de Gauthier<sup>27</sup>. Neste cenário, considerando-se um horizonte de 64 anos, a RCEI obtida foi de R\$ 730.860,06 por ano de vida ganho.

#### **Limitações do estudo:**

-As estimativas dos parâmetros utilizados no modelo de Markov e modelo matemático foram retiradas de estudos ou informações com baixo nível de evidência (estudos observacionais e opinião de especialistas) e extrapoladas de outras condições/doenças. Ex: expectativa de vida de pacientes com CAPS sem amiloidose, probabilidade de desenvolvimento de amiloidose, probabilidade de desenvolvimento de insuficiência renal terminal, probabilidade de morte por insuficiência renal terminal.

- O modelo não considerou a comparação do tratamento convencional (já disponível no SUS) com o tratamento proposto para a avaliação de anos de vida ganho (só fez em relação à placebo). Já na análise de custo, a comparação incluiu estes medicamentos.

-Não se observou a aplicação de taxa de desconto na análise econômica no custo do medicamento, considerando o horizonte temporal proposto (30 e 64 anos). Segundo as Diretrizes do MS para avaliação econômica: “As análises de custo devem também considerar o

efeito da passagem do tempo sobre os custos e resultados. Quando o universo temporal de análise for superior a um ano, tanto custos como resultados em saúde que ocorrem no futuro devem ser descontados pelo seu valor no momento presente, usando-se uma taxa de desconto padrão. Para aumentar a comparabilidade dos estudos, sugere-se padronizar as taxas de desconto de custos e resultados em saúde em 5% ao ano”<sup>31</sup>.

- Os modelos apresentados consideraram o início do tratamento aos 4 anos e aos 38 anos, sendo que a diferença de anos de vida ganho nos pacientes tratados com canaquinumabe foi de 10,3 e 13,7 anos de vida ganhos, respectivamente, em relação ao não tratamento. Assim, infere-se que houve um ganho de apenas 3,4 anos de vida dos indivíduos que iniciaram o tratamento aos 4 anos em relação aos que iniciaram aos 38 anos (ambos até os 68 anos de vida), considerando que o primeiro grupo utilizou o medicamento o medicamento por 34 anos a mais que o segundo grupo e já durante a infância, a partir dos 4 anos de idade.

- Na análise em questão, o demandante não considera custos de eventos adversos e complicações, sendo que estes estão presentes, principalmente em doenças de caráter autoinflamatório como as CAPS.

-Não foi enviado pelo demandante informações adicionais ou planilha do modelo matemático que permitisse o aprofundamento das análises realizadas no modelo de Markov.

### 4.3 Análise de Impacto Orçamentário

Para o cálculo da população elegível, foram utilizados como base os 28 pacientes em acompanhamento, conforme descrito no estudo multicêntrico brasileiro de Jesus e cols.<sup>15</sup>. A partir desta população de base, foi aplicado um percentual de crescimento populacional de 1,17% ao ano, de acordo com o Censo 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>32</sup>. De acordo com dados internos da Novartis, estima-se que 10 pacientes estejam atualmente em tratamento com canaquinumabe, o que representaria 35% da população total. O percentual estimado do número de pacientes sob o uso de canaquinumabe para os próximos anos estão apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9. Estimativa de população elegível ao tratamento com canaquinumabe, 2013-2017.**

Ano	Pacientes com CAPS em acompanhamento	% pacientes em tratamento com canaquinumabe	Pacientes com CAPS em uso de canaquinumabe
2013	29	35%	10
2014	29	55%	16
2015	29	70%	21

2016	30	85%	25
2017	30	100%	30

Os cálculos utilizados para custos de tratamento com canaquinumabe e tratamento convencional estão apresentados nas Tabelas 10 a 13.

O impacto orçamentário após incorporação de canaquinumabe foi estimado em R\$ 1.569.294,30, R\$ 2.494.886,49, R\$ 3.212.461,21, R\$ 3.946.485,65, R\$ 4.697.246,51, para os anos de 2013, 2014, 2015, 2016 e 2017, (Tabela 10).

**Tabela 10. Estimativa de impacto orçamentário após incorporação de canaquinumabe, 2013-2017.**

Ano	Pacientes em uso de Ilaris	Custo anual de tratamento-llaris	Pacientes em uso de tratamento comparador	Custo anual de tratamento comparador	Custo total tratamento após incorporação de Ilaris	Custo total tratamento cenário atual, sem Ilaris	Impacto Orçamentário
2013	10	R\$ 171.960,24	19	R\$ 15.510,51	R\$ 2.013.810,48	R\$ 444.516,19	R\$ 1.569.294,30
2014	16	R\$ 171.960,24	13	R\$ 15.510,51	R\$ 2.944.603,52	R\$ 449.717,03	R\$ 2.494.886,49
2015	21	R\$ 171.960,24	9	R\$ 15.510,51	R\$ 3.667.439,92	R\$ 454.978,72	R\$ 3.212.461,21
2016	25	R\$ 171.960,24	4	R\$ 15.510,51	R\$ 4.406.787,62	R\$ 460.301,97	R\$ 3.946.485,65
2017	30	R\$ 171.960,24	0	R\$ 15.510,51	R\$ 5.162.934,01	R\$ 465.687,50	R\$ 4.697.246,51

A previsão de impacto orçamentário levou em consideração o quantitativo de pacientes que se conhecem diagnosticados no país (tratados e não tratados com canaquinumabe, n=28) e o percentual estimado do número de pacientes em tratamento nos próximos anos. O impacto orçamentário total em 5 anos de tratamento é de R\$ 15.920.374,16.

## 5. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

### **CADTH- Canadá<sup>i</sup>**

Recomendou a não inclusão na lista de medicamentos no país com os seguintes argumentos:

“ (...)Ensaio clínico randomizado duplo-cego de 24 semanas em 31 pacientes com Síndrome de Muckle-Wells reportou estatisticamente menos episódios de agravamento da doença em pacientes tratados com canakinumabe comparado a placebo, no entanto, não houve diferenças estatisticamente significantes entre os tratamentos na avaliação de sintomas global do paciente ou da qualidade de vida.” E também que “(...)nenhum dos ECR ou estudos abertos avaliados forneceram evidências de que o tratamento com canakinumabe reduz ou inverte as complicações graves da doença”. Assim, o relatório do CADTH conclui que dada as limitadas evidências disponíveis, não estaria claro se os potenciais benefícios excedem os potenciais danos desta terapia ao longo da vida do indivíduo.

### **NICE- Reino Unido<sup>ii</sup>**

Não há avaliação do produto para a indicação de CAPS. O canakinumabe encontra-se em lista para potencial avaliação de tecnologia, mas foi considerado como não prioritário pelos critérios de seleção do Departamento de Saúde deste país.

### **Austrália<sup>iii</sup>**

Não foram encontradas informações.

---

<sup>i</sup> [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_llaris\\_Jan-28-2011.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_llaris_Jan-28-2011.pdf). Acessado em 26/04/2013.

<sup>ii</sup> <http://www.nice.org.uk/getinvolved/topicselection/outcomes/notprioritised.jsp>. Acessado em 26/04/2013.

<sup>iii</sup> <http://www.pbs.gov.au/pbs/search?term=cryopyrin&search-type=medicines> (acessado em 26/04/2013)

## **6. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

As evidências científicas sobre a eficácia e segurança de canaquinumabe sugerem que se trata de um medicamento alvo-específico no controle do desencadeamento inflamatório provocado na CAPS, diminuindo a ocorrência das manifestações, e dessa forma, melhorando a qualidade de vida do paciente. Contudo, observa-se que os estudos apresentam limitações importantes, principalmente em relação ao curto período de seguimento e falta de grupo comparador, parâmetros que impedem uma avaliação mais robusta da efetividade superior da tecnologia frente aos tratamentos já disponibilizados, assim como em relação à segurança do uso desta nova tecnologia, quando se considera seus potenciais riscos em longo prazo, ou mesmo, a sua capacidade de reverter complicações em pacientes com doença avançada. Os estudos apresentados evidenciaram ocorrência de evento adverso grave em alguns pacientes, mesmo considerando as pequenas populações dos estudos. O incremento de qualidade de vida só foi avaliado em comparação ao não tratamento. O fato de se tratar de uma doença rara, também tem consequências na avaliação econômica, que apresentou todo o seu modelo matemático pautado em dados extrapolados de outras doenças, opinião de especialistas e estimativas para morte e expectativa de vida. Essa é uma fragilidade prevista e reconhecida em estudos de doenças raras, porém, torna-se um obstáculo para a recomendação por parte dos sistemas de saúde pública, bem como para a avaliação do benefício frente aos tratamentos já disponibilizados, devido à fragilidade própria das estimativas apresentadas. Sabe-se que se tratando de drogas-órfãs, principalmente, a análise econômica não deve ser o único critério, apesar de ser este, muitas vezes, um fator inviabilizante para a implementação destes medicamentos por um sistema público de saúde. Por isso, evidências sólidas de eficácia e segurança, análise da gravidade da doença, além de incremento potencial em relação às terapias já disponibilizadas (se houver), a fim de se dimensionar o impacto social da nova tecnologia, devem ser fatores imprescindíveis nestas avaliações.

## **7. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC**

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 16ª reunião ordinária, recomendou a não incorporação no SUS do medicamento Canaquinumabe para Doenças Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS). Considerou-se que os estudos apresentados não foram suficientes para demonstrar o benefício deste medicamento em evitar complicações da doença em longo prazo e benefício superior aos tratamentos não específicos já disponibilizados pelo SUS, pois todas as

comparações apresentadas nas evidências científicas se deram contra placebo ou contra nenhum tratamento.

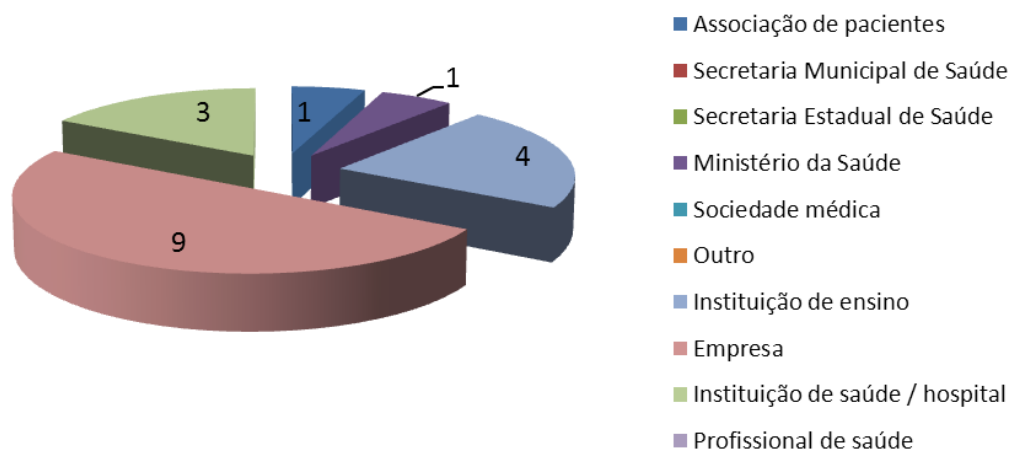
## **8. CONSULTA PÚBLICA**

A consulta pública do relatório CONITEC nº 76, que avaliou a solicitação de incorporação do canaquinumabe para as Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina foi realizada entre os dias 17/06/2013 e 08/07/2013. Foram recebidas 18 contribuições durante a consulta pública. Somente são consideradas contribuições de consulta pública aquelas que foram encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio. As contribuições recebidas neste período podem ser visualizadas na íntegra por meio do endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Consulta\\_Publica\\_24\\_2013\\_Canaquinumabe\\_CAPS.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Consulta_Publica_24_2013_Canaquinumabe_CAPS.pdf)

Dentre as contribuições enviadas (Gráfico 1), 50% (n= 9) se referiram a contribuições da empresa farmacêutica demandante, 22% (n= 4) de instituições ensino, 16,6% (n= 3) de instituições de saúde/hospitais e 5,5% (n= 1) de associação de pacientes.

### **Gráfico 1. Contribuições de consulta pública**

## Contribuições Consulta Pública



As 18 contribuições foram analisadas pela Secretaria-Executiva e pelo Plenário da CONITEC. As manifestações recebidas de associação de pacientes, instituição de ensino, profissional de saúde e hospital sugeriam a incorporação, afirmando que os pacientes não respondem bem às terapias até então disponíveis, como corticosteróides e colchicina, e que as criopirinopatias são de difícil diagnóstico e tratamento, acarretando sintomas debilitantes com sequelas irreversíveis ao longo do tempo. Uma instituição de ensino contribuiu com um relato de caso de paciente com NOMID/CINCA acompanhada nesta instituição em um seguimento de 10 meses no uso de canakinumabe, relatando melhora em aspectos clínicos e laboratoriais relacionados à doença. Também foi recebida uma carta de apoio de 19 especialistas de hospitais e universidades brasileiras representando o Grupo Brasileiro de Estudo das Síndromes autoinflamatórias. A carta cita que estudos já trazidos pelo demandante e conclui que, dada a raridade da doença, a inclusão do medicamento no SUS não acarretaria grande aumento nos custos globais e poderia diminuir a sua judicialização.

A empresa demandante fez também algumas contribuições, sendo as mais relevantes comentadas na tabela abaixo:

Tema	Sugestão dos participantes da consulta pública	Avaliação da CONITEC
Evidências científicas	<p>Citação na página 12 – Comentários e limitações do estudo de Lachmann 2009: “O estudo utiliza como comparador placebo”. <b>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.</b></p>	<p>Estas informações não constam na publicação enviada pelo demandante como referência do estudo, impossibilitando assim, a sua verificação. Após a contribuição do demandante, verificou-se através de consulta à revista da publicação que existe um apêndice deste estudo, que cita como sendo um dos critérios de exclusão: pacientes que utilizavam corticosteróides acima de 20 mg/dia ou 0,4mg/kg e demais medicamentos citados em períodos específicos. No entanto, não há nenhuma referência sobre a utilização de medicamentos pelo grupo controle neste apêndice. O fato de doses de corticosteróides menores que as citadas serem permitidas não significa que o grupo controle as tenha utilizado.</p>
Evidências científicas	<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 canakinumabe na fase 2 do estudo. - No final da fase 2, apenas 40% dos pacientes do grupo canakinumabe reportaram ter uma ausência completa de sintomas, quando comparado com pacientes do grupo placebo”. <b>Considerações Novartis: O efeito benéfico da canakinumabe 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</b></p>	<p>Se houve o prolongamento do efeito do medicamento nos pacientes provenientes da fase 1 do estudo, trata-se de uma limitação do desenho do estudo que gera viés de interpretação dos dados.</p>



	<b><i>interleucina-18.</i></b>	
Evidência científica	<p>Citação na página 13 – Comentários e limitações do estudo de Kuemmerle-Deschner 2011: “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” e “Em 36 (21,7%) pacientes doses superiores à padrão foram requeridas (pacientes pediátricos e com NOMID).”</p> <p><b><i>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 fenótipos com características clínicas comuns, não sendo incomum ajuste de doses principalmente na população pediátrica e na população com fenótipo mais grave da doença (NOMID/CINCA), talvez pela quantidade de IL1 produzida.</i></b></p>	
Evidência científica	<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 (p = 0,03).” “Infecções suspeitas foram mais prevalentes em pacientes recebendo canaquinumabe do que placebo”.</p> <p><b><i>Considerações Novartis: Em geral, as infecções apresentadas neste estudo não foram sérias. A 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.</i></b></p>	

Análise de Custo-efetividade	<b><i>Considerações Novartis: A análise econômica apresentada possui limitações metodológicas esperadas em todas as avaliações de medicamentos para doenças raras.</i></b>	
------------------------------	--	--

## 9. DECISÃO

### PORTARIA Nº 49, DE 9 DE OUTUBRO DE 2013

Torna pública a decisão de não incorporar o canaquinumabe para o tratamento da síndrome periódica associada à criopirina - CAPS no Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica não incorporado o canaquinumabe para o tratamento da síndrome periódica associada à criopirina - CAPS no âmbito no Sistema Único de Saúde (SUS).

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: [http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id\\_area=1611](http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611).

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

**Publicação no Diário Oficial da União:** D.O.U. Nº 197, de 10 de outubro de 2013, pág. 40

## 10. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 18ª reunião ordinária, em 1º de agosto de 2013, deliberaram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação do canakinumabe para o tratamento das síndromes periódicas associadas à criopirina – CAPS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 60/2013. O plenário sugeriu que o tema seja remetido para estudo junto à área técnica da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde responsável pela estruturação da Política Nacional de Atenção às Pessoas com Doenças Raras no SUS, a fim de avaliar o uso do medicamento no tratamento da condição (fenótipo) mais grave da doença (CINCA/NOMID).

## 11. REFERÊNCIAS

---

<sup>1</sup> Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, et al. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Eng J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2416–25.

<sup>2</sup> GALON J, AKSENTIJEVICH I, MCDERMOTT MF, O'SHEA JJ, KASTNER DL: TNFRSF1A mutations and autoinflammatory syndromes. *Curr Opin Immunol* 2000; 12: 479-86.

<sup>3</sup> Galeazzi M, Gasbarrini G, Ghirardello A, Grandemange S, Hoffman HM, Manna R, et al. Autoinflammatory syndromes. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(1 Suppl 40):S79–85.

<sup>4</sup> Mariathasan S, Weiss DS, Newton K, McBride J, O'Rourke K, Roose-Girma M, et al. Cryopyrin activates the inflammasome in response to toxins and ATP. *Nature*. 2006 Mar 9;440(7081):228–32.

<sup>5</sup> Neven B, Prieur A-M, Quartier dit Maire P. Cryopyrinopathies: update on pathogenesis and treatment. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Sep;4(9):481–9.

<sup>6</sup> Shinkai K, McCalmont TH, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Jan;33(1):1–9.

<sup>7</sup> Hoffman HM, Mueller JL, Broide DH, Wanderer AA, Kolodner RD. Mutation of a new gene encoding a putative pyrin-like protein causes familial cold autoinflammatory syndrome and Muckle-Wells syndrome. *Nat Genet*. 2001 Nov;29(3):301–5.

<sup>8</sup> Hoffman HM, Wanderer AA, Broide DH. Familial cold autoinflammatory syndrome: phenotype and genotype of an autosomal dominant periodic fever. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Oct;108(4):615–20.

<sup>9</sup> Aksentijevich I, Nowak M, Mallah M, Chae JJ, Watford WT, Hofmann SR, et al. De novo CIAS1 mutations, cytokine activation, and evidence for genetic heterogeneity in patients with

---

neonatal-onset multisystem inflammatory disease (NOMID): a new member of the expanding family of pyrin-associated autoinflammatory diseases. *Arthritis Rheum.* 2002 Dec;46(12):3340–8.

<sup>10</sup> Hentgen V, Despert V, Leprêtre A-C, Cuisset L, Chevrant-Breton J, Jégo P, et al. Intrafamilial variable phenotypic expression of a CIAS1 mutation: from Muckle-Wells to chronic infantile neurological cutaneous and articular syndrome. *J Rheumatol.* 2005 Apr;32(4):747–51.

<sup>11</sup> Jesus AA, Oliveira JB, Hilário MOE, Terreri MTR a., Fujihira E, Watase M, et al. Pediatric hereditary autoinflammatory syndromes. *Jornal de Pediatria.* 2010 Oct 14;86(5):353–66.

<sup>12</sup> Yu JR, Leslie KS. Cryopyrin-associated periodic syndrome: an update on diagnosis and treatment response. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2011 Feb;11(1):12–20.

<sup>13</sup> Commission of the European Communities. Rare diseases: Europe's challenges [Internet]. 2008 [cited 2012 Aug 22]. Available from: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=COM:2008:0679:FIN:EN:PDF>

<sup>14</sup> Miyamae T. Cryopyrin-associated periodic syndromes: diagnosis and management. *Paediatr Drugs.* 2012;14(2):109–17.

<sup>15</sup> Jesus AA, Fujihira E, Watase M, Terreri MT, Hilario MO, Carneiro-Sampaio M, et al. Hereditary autoinflammatory syndromes: a Brazilian multicenter study. *J Clin Immunol.* 2012 Oct;32(5):922–32.

<sup>16</sup> Stych B, Dobrovoly D. Familial cold auto-inflammatory syndrome (FCAS): characterization of symptomatology and impact on patients' lives. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jun;24(6):1577–82.

<sup>17</sup> Manual Merck. Amiloidose. Disponível em: <http://www.manualmerck.net/?id=168>. Acessado em: 28/04/2012.

<sup>18</sup> Brasil, Ministério da Saúde. Consulta Pública. Normas para Habilitação de Serviços de Atenção Especializada e Centros de Referência em Doenças Raras no Sistema Único de Saúde e Diretrizes para Atenção Integral às pessoas com Doenças Raras no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cp07\\_re\\_retificado30d.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/cp07_re_retificado30d.pdf). Acesso em 05/06/2013.

<sup>19</sup> Jiménez Treviño S, Ramos Polo E. CAPS treatment. *Medicina Clínica.* 2011 Jan; 136 Suppl 1:29-33.

<sup>20</sup> Novartis. Ilaris canaquinumabe [bula]. São Paulo: Novartis Pharma Stein AG; 2012.

<sup>21</sup> Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de preços de medicamentos - preços fábrica e preço máximo ao consumidor. Disponível em: [http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE\\_2012-07-23.pdf?MOD=AJPERES](http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/61b903004745787285b7d53fbc4c6735/LISTA+CONFORMIDADE_2012-07-23.pdf?MOD=AJPERES). Acessado em: 18/04/2012.

- 
- <sup>22</sup> 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 Dec;70(12):2095–102.
- <sup>23</sup> Kuemmerle-Deschner JB, Ramos E, Blank N, Roesler J, Felix SD, Jung T, et al. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 $\beta$  mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). *Arthritis Res Ther*. BioMed Central Ltd; 2011 Jan;13(1):R34.
- <sup>24</sup> Kuemmerle-Deschner JB, Hoyer J, Hachulla E, Chaturvedi R, Blank N, Hiepe F. Effect of canakinumab (ilaris, a fully human anti-IL-1 beta monoclonal antibody) on the health-related quality of life (HRQoL) in cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) patients. *Arthritis Rheum*. 2009;60(Suppl 10):1483.
- <sup>25</sup> 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*. BioMed Central Ltd; 2011 Jan;13(6):R202.
- <sup>26</sup> Níveis de Evidência Científica segundo a Classificação de Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabela\\_nivel\\_evidencia.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/tabela_nivel_evidencia.pdf). Acessado em: 03/05/2013.
- <sup>27</sup> Gauthier A, Jiang Y, Roberts D, Warburton J, Hawkins PN, Lachmann HJ. A markov model to estimate the effect of canakinumab on the progression of AA amyloidosis in patients with cryopyrin-associated periodic-fever syndromes (CAPS). *Value Health*. 2010;13(7):A460.
- <sup>28</sup> Joss N, McLaughlin K, Simpson K and Boulton-Jones JM. Presentation, survival and prognostic markers in AA amyloidosis. *Q J Med* 2000; 93: 535-542.
- <sup>29</sup> Novartis Pharmaceuticals UK Ltd. Data on File ILA10-001.
- <sup>30</sup> Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD, Hawkins PN. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2361-71.
- <sup>31</sup> Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas. Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Disponível em: <http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/AVALIACAOECONOMICA.pdf>. Acessado em: 16/04/2013.
- <sup>32</sup> Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo 2010 [Internet]. Disponível em: <http://censo2010.ibge.gov.br/resultados>. Acessado em 06. Dez.2012.