

NOTA TÉCNICA Nº 4371/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Osasco
- 1.3. Processo nº: 5005425-69.2022.4.03.6130
- 1.4. Data da Solicitação: 26/09/2023
- 1.5. Data da Resposta: 27/09/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 22/07/2014 – 09 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Paraisópolis/SP
- 2.4. Histórico da doença: Síndrome auto inflamatória familiar associada ao frio - FCAS

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

1. O medicamento solicitado, é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece o autor? Há quanto tempo ele foi incorporado à terapêutica da doença do autor? Integra a lista do SUS de medicamentos fornecidos, observados os critérios de universalidade e isonomia? Juntar Relatório relativo à Incorporação desse medicamento. Caso não esteja incorporado, já houve recomendação da CONITEC para incorporar ou para não incorporar. Comentar a decisão.

A Síndrome Periódica Associada à Criopirina (CAPS) compreende um espectro de desordens inflamatórias aparentemente distintas, raras, hereditárias 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). Os distúrbios que compõe a CAPS são classificados como autoinflamatórios. A medicação canakinumabe foi estudada para síndrome CAPS e tem evidências científicas de benefício. O quadro clínico atual não é totalmente esclarecido a partir dos documentos fornecidos e há limitações nos estudos científicos. Há tratamentos não específicos disponibilizados pelo SUS, isto é, o conjunto dos medicamentos utilizados na prática clínica, quais sejam: antiinflamatórios não esteroidais (AINES), glicocorticoides, imunossuppressores e anti-histamínicos. Também os bloqueadores de fator de necrose tumoral (anti-TNF) têm sido usados. A eficácia destes tratamentos varia amplamente entre os pacientes.

A CONITEC avaliou a medicação para CAPS, sendo o resumo das evidências: As evidências científicas sobre a eficácia e segurança de canakinumabe 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.

2. O Medicamento solicitado é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Há tratamentos não específicos disponibilizados pelo SUS, isto é, o conjunto dos medicamentos utilizados na prática clínica, quais sejam: antiinflamatórios não esteroidais (AINES), glicocorticoides, imunossupressores e anti-histamínicos. Também os bloqueadores de fator de necrose tumoral (anti-TNF) têm sido usados. A eficácia destes tratamentos varia amplamente entre os pacientes.

3. Havendo outros medicamentos fornecidos pelo SUS com eficiência semelhante, quais as eventuais consequências negativas à saúde do autor em razão do uso do medicamento intercambiável, que poderiam ser evitadas pelo uso do pretendido?

Considera-se tecnicamente possível o uso de outros agentes, conforme descrito acima. A eficácia não é possível de se estimar de maneira fidedigna, pois a resposta clínica varia muito entre os pacientes. A raridade da doença dificulta a estimativa de resposta a diferentes tratamentos. Sabe-se, a partir dos documentos fornecidos, que o paciente já está em uso do medicamento desde 2018, quando foi diagnosticado com síndrome auto inflamatória no Hospital das Clínicas. Talvez retomar o acompanhamento em hospital terciário de alta complexidade permitisse a intercambialidade de tratamentos.

4. Há estudos seguros que indiquem a eficácia do medicamento para uso em crianças?;

De acordo com a indicação aprovada na Anvisa, canaquinumabe 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 –infantilneurológica-cutâneo-articular (CINCA).

5. O tratamento é recomendável no caso específico do autor- considerando-se a evolução de sua doença?

Sabe-se, a partir dos documentos fornecidos, que o paciente já está em uso do medicamento desde 2018, quando foi diagnosticado com síndrome auto inflamatória no Hospital das Clínicas. Não é possível a partir das informações clínicas anexadas, frente à complexidade da doença e variabilidade de sua resposta clínica a diferentes tratamentos, fazer propostas de outras opções terapêuticas.

6. Houve melhora significativa no quadro de saúde do menor após o início da medicação prescrita a recomendar a manutenção do tratamento já iniciado?

Sim, de acordo com o relatório médico anexado. Não foram incluídos documentos comprobatórios para elaboração desta Nota Técnica.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO **CANAQUINUMABE**

4.1. Tipo da tecnologia: medicamento – Canakinumabe (Illaris) 150mg

4.2. Princípio Ativo: Canakinumabe

4.3. Registro na ANVISA: 1006810680011

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Há tratamentos não específicos disponibilizados pelo SUS, isto é, o conjunto dos medicamentos utilizados na prática clínica, quais sejam: antiinflamatórios não esteroidais (AINES), glicocorticoides, imunossupressores e anti-histamínicos. Também os bloqueadores de fator de necrose tumoral (anti-TNF) têm sido usados. A eficácia destes tratamentos varia amplamente entre os pacientes

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não

4.7. Recomendações da CONITEC: 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).

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

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). Os distúrbios que compõem a CAPS são classificados como autoinflamatórios. Cada uma das entidades tem um background genético e fisiopatológico próprio, todas envolvendo ativação exacerbada de vias inflamatórias, o que gera seu

quadro clínico, que inclui febre, manifestações constitucionais, cutâneas, serosites, musculoesqueléticas, neurológicas, linfadenopatia, organomegalias, entre outras, sendo amplo o espectro de apresentações. A amiloidose é uma das complicações possíveis desse tipo de doença, sendo decorrente da produção exacerbada e continuada de proteínas de fase aguda em virtude da inflamação.

As terapias para as síndromes de febre periódica hereditárias visam controlar a atividade da doença através da supressão da inflamação. Apenas algumas alternativas são aprovadas por agências como US Food and Drug Administration (FDA) e Agência Europeia de Medicamentos (EMA). O inibidor de IL1 anakinra é aprovado para CAPS (aprovação do FDA apenas para CINCA / NOMID6 e para CINCA / NOMID, MWS e FCAS pela EMA), canakinumabe para CAPS, HIDS / MKD e TRAPS (por ambos FDA e EMA) e riloncept para CAPS (apenas pela FDA). A literatura também relata o uso off-label de terapias convencionais, como antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) e corticosteroides nesses pacientes. Terapias biológicas (por exemplo, anti-IL-1) são frequentemente iniciados quando a doença não é controlada por terapias convencionais (Kuemmerle-Deschner, 2020).

Existe incerteza quanto à melhor estratégia terapêutica, pois as entidades clínicas são diferentes e raras e há diferentes estratégias terapêuticas em estudo no momento.

Revisão de 72 estudos (Kuemmerle-Deschner, 2020) revela que os inibidores da interleucina (IL) -1 canakinumabe e anakinra são as mais comumente utilizadas terapias para CAPS e HIDS / MKD, enquanto etanercepte, canakinumabe e anakinra são os mais comumente usados para TRAPS, com estudos demonstrando efetividade e segurança.

Em ensaio clínico randomizado placebo-controlado, o canakinumabe foi eficaz no controle e prevenção de crises em pacientes com febre familiar do Mediterrâneo resistente à colchicina, com deficiência de mevalonato quinase ou TRAPS (De Benedetti, 2018). Esse estudo confirma outro ensaio clínico aberto não controlado que incluiu pacientes com TRAPS (Gattorno, 2017).

A CONITEC avaliou a medicação para CAPS, sendo o resumo das evidências: As evidências científicas sobre a eficácia e segurança de canakinumabe 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 que inviabiliza 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 (Brasil, 2013).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Controle do processo inflamatório e das manifestações sistêmicas

5.3. Parecer

(X) Favorável à manutenção do tratamento até reavaliação técnica em centro de referência do SUS

() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O quadro clínico atual não é esclarecido a partir dos documentos fornecidos e há as limitações acima descritas nos estudos científicos. Há tratamentos não específicos disponibilizados pelo SUS, isto é, o conjunto dos medicamentos utilizados na prática clínica, quais sejam: antiinflamatórios não esteroidais (AINES), glicocorticoides, imunossupressores e anti-histamínicos. Também os bloqueadores de fator de necrose tumoral (anti-TNF) têm sido usados. A eficácia destes tratamentos varia amplamente entre os pacientes. Sabe-se, a partir dos documentos fornecidos, que o paciente já está em uso do medicamento desde 2018, quando foi diagnosticado com síndrome auto inflamatória no Hospital das Clínicas. Talvez retomar o acompanhamento em hospital terciário de alta complexidade permitisse a intercambialidade de tratamentos.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

- Brasil, Ministério da Saúde. Canaquimabe – síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS). Relatório de recomendação. Outubro/2013. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Canaquimabe-final.pdf>

- De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, Zeff A, Calvo Penades I, Moutschen M, Quartier P,

Kasapcopur O, Shcherbina A, Hofer M, Hashkes PJ, Van der Hilst J, Hara R, Bujan-Rivas S, Constantin T, Gul A, Livneh A, Brogan P, Cattalini M, Obici L, Lheritier K, Speziale A, Junge G. Canakinumab for the Treatment of Autoinflammatory Recurrent Fever Syndromes. *N Engl J Med*. 2018 May 17;378(20):1908-1919

- Gattorno M, Obici L, Cattalini M, Tormey V, Abrams K, Davis N, Speziale A, Bhansali SG, Martini A, Lachmann HJ. Canakinumab treatment for patients with active recurrent or chronic TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS): an open-label, phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):173-178

- Kuemmerle-Deschner JB, Gautam R, George AT, Raza S, Lomax KG, Hur P. Systematic literature review of efficacy/effectiveness and safety of current therapies for the treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome, hyperimmunoglobulin D syndrome and tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *RMD Open*. 2020 Jul;6(2):e001227

5.6. Outras Informações:

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP