



**NOTA TÉCNICA AVALIAÇÃO  
TECNOLÓGICA EM SAÚDE (ATS) Nº 360**

**Solicitante:** Juiz da 9ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0199470-  
06.2019.8.06.0001

**Data:** 27/12/2019

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**SUMÁRIO**

TÓPICO	Pág
1. Tema	2
2. Considerações teóricas	2
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	6
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	8
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	10
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	10
7. Conclusões	12
8. Respostas aos questionamentos	13
9. Referências	14



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema:

Uso do Ilaris® (canaquinumabe) para o tratamento da criopirinopatia, não codificada pelo médico assistente e sem confirmação nos laudos de exames enviados para esta análise.

### 2) Considerações teóricas

**Trata-se de atualização de nota técnica (NT) rápida (versão reduzida e mais simples por se tratar de medicação(ões)/tratamento(s)/procedimento(s) de indicação e critérios estabelecidos na literatura).**

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, termo designado por Kastner e O'Shea 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. 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. Nestes distúrbios, ataques inflamatórios são suscitados por estímulos não usuais como temperatura, exercício e stress. A maioria destas desordens 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. 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. 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 (NFkB) e a apoptose. 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). 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. Embora siga um padrão de transmissão autossômica dominante, observam-se casos que ocorrem por mutações espontâneas, em especial nos pacientes com CINCA/NOMID.

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 (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). 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. 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%). 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. 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.

## 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.

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 antihistamínicos. 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.

- 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 rinolacepte bloqueia a IL-1, não sendo específico para o bloqueio da IL-1 $\beta$ . O tratamento ocorre em aplicações semanais do medicamento.

-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 se encontra registrado no Brasil desde março de 2010 pela ANVISA.

### 3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

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, canaquinumabe 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 CAPS20 .

Em 2013, a CONITEC, através do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 76, concluiu sobre ao uso de Canaquinumabe para Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina-(CAPS) que 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. Na época, após análise de qualidade, 5 artigos foram incluídos. Trata-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.

Novos estudos foram buscados para atualizar as evidências. Não foi encontrado nenhum estudo com controle e de qualidade superior aos já estudados pela CONITEC. As outras medicações específicas para o tratamento da doença continuam indisponíveis. Estudo francês de 2016 em que foram incluídos 68 pacientes do CAPS em nove centros. Com todos os fenótipos do CAPS representados concluiu que a eficácia na vida real do canacinumabe no CAPS foi significativamente menor do que em estudos controlados e mais da metade dos pacientes com CAPS parece precisar de doses mais altas ao longo do tempo.



Estudos patrocinados pela NOVARTIS<sup>®</sup>, fabricante da medicação, com **amostras de dez indivíduos, e achados que são meros artefatos estatísticos de desfechos secundários (por exemplo, a medição de amiloide A sérica que variou de 6.0 (3–339) para 6.0 (3–299) e tem valor de p de 0,03)**, relatam que o tratamento a longo prazo com canacinumabe alcança uma melhoria altamente relevante na vida física, emocional e social dos pacientes com CAPS, acompanhada de uma redução acentuada no apoio necessário dos cuidadores e nas consultas de saúde e que a medicação manteve efetivamente a eficácia clínica e sorológica no CAPS. Não foram observados novos achados de segurança e o perfil de segurança da medicação foi consistente com estudos anteriores, o que corrobora o uso a longo prazo.

#### **4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação/material (parecer farmacêutico)**

O CANAQUINUMABE (ILARIS) possui registro na ANVISA.

Registro :1006810680011

Produto :Ilaris Classe Terapêutica: IMUNOMODULADOR

**Ilaris é utilizado em adultos, adolescentes e crianças com 2 anos ou mais, com peso corporal de 7,50 kg e acima para o tratamento das seguintes doenças autoinflamatórias, que são coletivamente conhecidas como Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), incluindo:**

- Síndrome de Muckle-Wells (MWS).
- Doença Inflamatória Multissistêmica de Início Neonatal (NOMID) também chamada de Síndrome crônico-infantil- neurológica-cutânea-articular (CINCA).





- Formas graves de Síndrome Autoinflamatória Familiar desencadeada pelo Frio (FCAS) também chamada de Urticária Familiar ao Frio (FCU), apresentando sinais e sintomas de erupção cutânea induzida pelo frio.

### **Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (AIJS)**

Ilaris é usado para tratar a Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica ativa em pacientes com 2 anos ou mais, que não tenham respondido adequadamente à terapia anterior com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e corticosteroides sistêmicos. Ilaris pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato. AIJS é uma doença auto-inflamatória que ocorre em crianças e que pode causar dor, inchaço e inflamação de uma ou mais articulações, bem como erupção cutânea, sintomas sistêmicos recorrentes de febre, nódulos linfáticos aumentados, fígado e baço aumentados e inflamação do revestimento interno dos órgãos do corpo. Como uma doença auto-inflamatória, os sinais e sintomas da AIJS são causados por aumento na produção e/ou sensibilidade aos mensageiros inflamatórios (citocinas) liberados pelas células imunes.

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMVG ICMS 0%	PMGV 18%	Custo médio estimado do tratamento a cada 8 semanas	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
ILARIS (NOVARTIS) 150 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 1 ML	26,01	30903,92	38726,03	30903,92	185.403,82
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					



**5) Sobre o fornecimento da medicação/material pelo SUS (parecer farmacêutico):**

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS. Alternativamente, o SUS disponibiliza os medicamentos anti-inflamatórios não esteroidais (ibuprofeno e paracetamol) e corticóides (hidrocortisona, dexametasona, prednisona e prednisolona) que podem ser utilizados paliativamente para minimizar as complicações da doença, por meio do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB.

**6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:**

Em 2013, a CONITEC, através do Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 76, concluiu sobre ao uso de Canaquinumabe para Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina-(CAPS) que 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.

## 7) Conclusões

Não foi encontrado nenhum estudo com controle e de qualidade superior aos já estudados pela CONITEC em sua recomendação de não incorporação. As outras medicações específicas para o tratamento da doença continuam indisponíveis no Brasil. Estudo de 2016 em que foram incluídos 68 pacientes do CAPS de nove centros médicos, com todos os fenótipos do CAPS representados concluiu que **a eficácia na vida real do canacinumabe no CAPS foi significativamente menor do que em estudos controlados por placebo e mais da metade dos pacientes com CAPS parece precisar de doses mais altas ao longo do tempo**. Os estudos que demonstram benefício são patrocinados e conduzidos pela indústria que fabrica a medicação, com viés de patrocinador, **amostras de dez indivíduos, e achados que são meros artefatos estatísticos de desfechos secundários ou terciários (por exemplo, a medição de amiloide A sérica que variou de 6.0 (3–339) para 6.0 (3–299) e tem valor de p de 0,03)**. As evidências atuais não permitem o estabelecimento de recomendação forte a favor ou contra. Maiores estudos são necessários.



## 8) Respostas aos Questionamentos

a) *Há evidências científicas de eficácia e custo-efetividade do fármaco apontado para o caso em exame?*

Resposta: Não.

b) *Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza efeitos similares do fármaco prescrito?*

Resposta: Não.

c) *Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?*

Resposta: Não foi encontrado nenhum estudo com controle e de qualidade superior aos já estudados pela CONITEC em sua recomendação de não incorporação. As outras medicações específicas para o tratamento da doença continuam indisponíveis no Brasil. Estudo de 2016 em que foram incluídos 68 pacientes do CAPS de nove centros médicos, com todos os fenótipos do CAPS representados concluiu que **a eficácia na vida real do canacinumabe no CAPS foi significativamente menor do que em estudos controlados por placebo e mais da metade dos pacientes com CAPS parece precisar de doses mais altas ao longo do tempo.** Os estudos que demonstram benefício são patrocinados e conduzidos pela indústria que fabrica a medicação, com viés de patrocinador, **amostras de dez indivíduos, e achados que são meros artefatos estatísticos de desfechos secundários ou terciários (por exemplo, a medição de amiloide A sérica que variou de 6.0 (3–339) para 6.0 (3–299) e tem valor de p de 0,03).** As evidências atuais não permitem o estabelecimento de recomendação forte a favor ou contra. Maiores estudos são necessários.



d) *O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?*  
O fármaco prescrito possui registro na ANVISA conforme resposta anterior no item

4. O fármaco prescrito não é disponibilizado pelo SUS.

e) *Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público?*

Resposta: Sem elementos para afirmar com convicção.

f) *Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui eficácia similar daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?*

Resposta: Sem elementos para afirmar com convicção.

g) *Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora citada, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde em detrimento a outros disponibilizados, se for o caso?*

Resposta: Sem elementos para afirmar com convicção.



## 9) Referências

1. KUEMMERLE-DESCHNER, Jasmin B. et al. Real-life effectiveness of canakinumab in cryopyrin-associated periodic syndrome. **Rheumatology**, v. 55, n. 4, p. 689-696, 2015.
2. OZGUR, Akgu et al. Efficacy and safety of biologic treatments in familial Mediterranean fever. **The American journal of the medical sciences**, v. 346, n. 2, p. 137-141, 2013.
3. KONE-PAUT, Isabelle et al. Real-World Experience and Impact of Canakinumab in Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome: Results From a French Observational Study. **Arthritis care & research**, v. 69, n. 6, p. 903-911, 2017.
4. RUSSO, Ricardo AG et al. Efficacy and safety of canakinumab therapy in paediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome: a single-centre, real-world experience. **Rheumatology**, v. 53, n. 4, p. 665-670, 2013.
5. FEIST, Eugen; BURMESTER, Gerd R. Canakinumab for treatment of cryopyrin-associated periodic syndrome. **Expert opinion on biological therapy**, v. 10, n. 11, p. 1631-1636, 2010.
6. KULIKOV, A. Yu; POCHUPRINA, A. A. Pharmacoeconomics study of canakinumab in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes (caps). **Farmakoehkonomika: teoriya i praktika**, v. 3, n. 2, p. 48, 2015.
7. ESKOLA, Vesa et al. Cryopyrin-associated periodic syndrome in early childhood can be successfully treated with interleukin-1 blockades. **Acta Paediatrica**, v. 107, n. 4, p. 577-580, 2018.
8. LANDMANN, Emmanuelle C.; WALKER, Ulrich A. Pharmacological treatment options for cryopyrin-associated periodic syndromes. **Expert review of clinical pharmacology**, v. 10, n. 8, p. 855-864, 2017.
9. KUEMMERLE-DESCHNER, J. B. et al. OP0163 LONG-TERM EFFECTIVENESS OF CANAKINUMAB IN PATIENTS WITH CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME. 2019.
10. BROGAN, Paul A. et al. Rapid and Sustained Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Cryopyrin-Associated



Periodic Syndrome Ages Five Years and Younger. **Arthritis & Rheumatology (Hoboken, Nj)**, v. 71, n. 11, p. 1955, 2019.

11. Bula da medicação Ilaris® (canaquinumabe). Novartis Biociências SA ®. 31/05/2019.
12. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Canaquinumabe Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina-(CAPS). Outubro de 2013. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 76.