

## NOTA TÉCNICA 5235

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível da Infância e da Juventude

**COMARCA:** Belo Horizonte

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**IDADE:** 10 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** CANAQUINUMABE

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** 4A60

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** tratamento da síndrome de Mucide Wells

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMMG

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2024.0005235

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

formar se há evidências científicas sobre a eficácia do medicamento com relação à patologia que acomete a parte autora

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

A síndrome de Muckle-Wells é doença autossômica dominante rara, incluída no grupo das síndromes febris hereditárias. Caracteriza-se por episódios recorrentes e autolimitados de febre, urticária, artralgia, mialgia e conjuntivite, desde a infância, relacionados com a exposição ao frio. Mais tardiamente, há perda auditiva neurossensorial progressiva. Amiloidose, a principal complicação, desenvolve-se em cerca de 25% dos casos. Associa-se a mutações no gene NLRP3 (antes CIAS1) que codifica a criopirina, proteína reguladora da produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-1beta.

As opções terapêuticas são: os anti-inflamatórios, anti-histamínicos, colchicina e corticosteroides, todos com resposta insatisfatória. Ultimamente, tem sido empregado um homólogo recombinante da interleucina-1beta (anakinra), com bons resultados, observando-se, até mesmo, a melhora da hipoacusia e da

amiloidose, quando introduzido precocemente.

A resposta dramática das síndromes febris hereditárias a bloqueadores das vias de ativação de citocinas, como o anakinra, corroborando o papel crucial das citocinas inflamatórias, por exemplo a interleucina-1beta, na patogênese dessas síndromes. Em vista disso, estas citocinas passaram a ser potenciais alvos terapêuticos para esse grupo de doenças. Melhor elucidação desses mecanismos poderá, no futuro, facilitar o desenvolvimento de estratégias biológicas de tratamento, assegurando uma intervenção imunossupressora altamente eficaz e seletiva.

***Canaquinumabe é indicado para o tratamento das Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS), em adultos e crianças com 2 anos ou mais, incluindo:***

- Síndrome Autoinflamatória Familiar desencadeada pelo Frio (FCAS) / Urticária Familiar ao Frio (FCU).
- Síndrome de Muckle-Wells (MWS).
- Doença Inflamatória Multissistêmica de Início Neonatal (NOMID) / Síndrome crônico-infantil-neurológica-cutâneo-articular (CINCA).

**Síndrome Periódica Associada ao Receptor do Fator de Necrose Tumoral (TRAPS)**

- Canaquinumabe é indicado para o tratamento de Síndrome Periódica Associada ao receptor do Fator de Necrose Tumoral (TRAPS) em adultos e crianças com 2 anos ou mais.

**Síndrome da Hiperimmunoglobulinemia D (HIDS)/Deficiência da Mevalonato Quinase (MKD)**

- Canaquinumabe é indicado para o tratamento da Síndrome da Hiperimmunoglobulinemia D (HIDS)/Deficiência da Mevalonato Quinase (MKD) em adultos e crianças com 2 anos ou mais.

## **Febre Familiar do Mediterrâneo (FMF)**

- Canaquinumabe é indicado para o tratamento da Febre Familiar do Mediterrâneo em adultos e crianças com 2 anos ou mais, nos quais a colchicina é contraindicada, não é tolerada, ou não apresenta uma resposta adequada, apesar da maior dose tolerável de colchicina.
- Canaquinumabe pode ser administrado como monoterapia ou em combinação com colchicina.

## **Canaquinumabe também é indicado para o tratamento de:**

### **Doença de Still**

- Canaquinumabe é indicado para o tratamento da doença de Still ativa, incluindo a Doença de Still do Adulto (DSA) e Artrite Idiopática Juvenil Sistêmica (AIJS) 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. Canaquinumabe pode ser usado como monoterapia ou em combinação com metotrexato.

## **Ministério da Saúde Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União Nota Técnica (dados compilados)**

**CITEC deliberou por unanimidade pela não incorporação do medicamento caniquinumabe (Ilaris®) indicado para o tratamento da síndrome periódica associada à criopirina- CAPS, levando em conta que é um medicamento paliativo dos sintomas da síndrome periódica, cuja efetividade não foi demonstrada com evidências científicas de qualidade aceitável.” (Anexo1)**

Como a European Medicines Agency - EMA avalia o Medicamento? Registro

em Circunstância Excepcional<sup>7</sup> : O medicamento canaquinumabe encontra-se registrado em circunstância excepcional na EMA. Segundo essa Agência, responsável pelo registro de medicamentos específicos em toda a União Europeia, os laboratórios farmacêuticos, **quando do registro do medicamento foram: “(...) incapazes de fornecer dados completos sobre a eficácia e a segurança do medicamento para o qual a autorização é solicitada, devido à raridade da condição a que se destina, o limitado conhecimento científico na área em causa, ou considerações éticas envolvidas na coleta desses dados.”** Segundo a EMA, uma das Agências de registro de medicamentos mais respeitadas do mundo, trata-se de medicamento cuja segurança e eficácia ainda não foram cabalmente comprovadas, razão pela qual o fabricante da medicação fica obrigado a monitorar, cuidadosamente, todos os pacientes que fazem uso do fármaco. Portanto, ainda há dúvidas a respeito da completa segurança e eficácia dessa medicação. Todavia, a mesma foi registrada por se tratar de uma questão específica: raridade da doença e/ou limitado conhecimento científico e/ou considerações éticas envolvidas no caso.

Quais os países, com sistemas públicos de saúde semelhantes ao do Brasil, já analisaram e não asseguraram a dispensação pública do medicamento? Para a análise dessa questão, foram considerados os Países que têm sistemas públicos de **saúde semelhantes ao do Brasil, ou seja, universais, e que NÃO RECOMENDARAM a incorporação do canaquinumabe em seus sistemas públicos de saúde. Foram eles: Canadá<sup>8</sup> , Escócia . Nenhum estudo mostrou que o canaquinumabe reduz ou reverte as complicações severas das Síndromes Periódicas Associadas à Criopirina (CAPS)**. Dada a limitada evidência dos ensaios clínicos disponíveis, não está claro se os benefícios excedem os potenciais danos ao longo da vida do tratamento. Além disso, CAPS é uma doença rara e canaquinumabe não tem se mostrado custo-efetiva.

Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento? Febre

prolongada, tosse ou dor de cabeça ou vermelhidão prolongada, calor ou inchaço da pele, dor de garganta, coriza, micção frequente e dolorosa, com ou sem febre, reação no local de injeção (como vermelhidão, inchaço, calor, coceira). Este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer.

### **Cryopyrin-associated periodic syndromes and related disorders (dados copilados)**

Canacinumab é um anticorpo monoclonal humano anti-IL-1 beta que não reage com outros membros da família IL-1. A administração subcutânea de canacinumab a 35 pacientes com CAPS resultou numa resposta completa em 34 [55]. Dos que responderam, 31 foram designados aleatoriamente para receber canacinumabe ou placebo a cada 8 semanas por até 24 semanas. Os pacientes tratados tiveram maior probabilidade de permanecer em remissão (100 versus 19 por cento) e de normalizar os níveis séricos de PCR e de proteína amiloide A sérica.

O benefício foi sustentado numa extensão aberta. O tempo médio de exacerbação nos doentes tratados com placebo foi de aproximadamente 22 semanas após a dose inicial de canacinumab administrada antes da aleatorização. A incidência de suspeitas de infecções foi significativamente maior nos pacientes tratados com canacinumabe durante a fase randomizada do estudo (67 versus 25 por cento) [55]. Dados de acompanhamento de até seis anos apoiam a segurança do canacinumabe em pacientes com CAPS [56].

A resposta clínica pode ser menos completa em pacientes com a criopirinopatia mais grave, NOMID, apesar do aumento da dose para 8 mg/kg

a cada quatro semanas, o que é o dobro da dose convencional [57]. Além disso, estudos do líquido cefalorraquidiano (LCR) mostraram que o canacinumab não foi tão eficaz como o anakinra na redução da contagem de leucócitos e dos níveis de citocinas, potencialmente devido à penetração superior do anakinra no LCR, sugerindo que este último pode ser preferível para o tratamento da inflamação do SNC. em NOMID [45].

### **Conflito de interesses declarados pelos autores**

#### **Peter A Nigrovic, MD**

Divulgação: Subvenção/Pesquisa/Apoio para Ensaios Clínicos: Bristol Myers Squibb [Genética]; Pfizer [biologia de neutrófilos].

Conselhos Consultivos/Conselheiros: Apollo Therapeutics [bloqueio de citocinas]; Bristol Myers Squibb [COVID-19]; Cerecor [Biologia da Inflamação]; Exo Therapeutics [Biologia da Inflamação]; Fresh Track Therapeutics [Biologia da inflamação]; Miach Ortho [presidente do DSMB]; Novartis [AIJs, biologia de IL-1]; Pfizer [Biologia básica]; Qiagen [Diagnóstico molecular]; Sobi [biologia da IL-1].

Outros interesses financeiros: Academia Americana de Pediatria [Royalties]. Todas as relações financeiras relevantes listadas foram mitigadas.

#### **Jordan S Orange, MD, PhD**

Divulgação: Propriedade de ações/opções de ações: EdiTy [Terapia celular].

Conselhos Consultivos/Conselheiros: ADMA Biologics [Imunoglobulina Terapêutica]; CSL Behring [imunoglobulina terapêutica]; Editas [Terapia celular – câncer]; Grifols [imunoglobulina terapêutica]; Takeda [imunoglobulina terapêutica]; Teva [produtos biológicos de desregulação imunológica].

Todas as relações financeiras relevantes listadas foram mitigadas.

#### **Sheldon L. Kaplan, MD**

Divulgação: Subvenção/Pesquisa/Apoio para Ensaio Clínico: Pfizer [Streptococcus pneumoniae].

Outros Interesses Financeiros: Elsevier [Honorários de livros didáticos – Doenças infecciosas pediátricas].

Todas as relações financeiras relevantes listadas foram mitigadas.

**Elizabeth TePas, MD, MS**

Divulgação: Não há relacionamento(s) financeiro(s) relevante(s) com empresas inelegíveis para divulgação.

**IV – CONCLUSÕES:**

- ✓ Trata-se de doença de baixa incidência quando não é possível estudos com grandes números de pacientes
- ✓ Os estudos que demonstram a boa resposta do canaquinumabe os autores apresentam conflito de interesse e os estudos apresentam um pequeno número de paciente
- ✓ Os sistemas públicos de **saúde semelhantes ao do Brasil, ou seja, universais, e que NÃO RECOMENDARAM a incorporação do canaquinumabe**
- ✓ Dada a limitada evidência dos ensaios clínicos disponíveis, não está claro se os benefícios excedem os potenciais danos ao longo da vida do tratamento.
- ✓ Além disso, CAPS é uma doença rara e canaquinumabe não tem se mostrado custo-efetiva.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

✓ **Up tudo Date Cryopyrin-associated periodic syndromes and related disorders** **AUTHOR:**Peter A Nigrovic, MD **SECTION EDITORS:**Jordan S Orange, MD, PhDSheldon L Kaplan, MD **DEPUTY EDITOR:**[Elizabeth TePas, MD, MS](#)

✓ Ministério da Saúde Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União Nota Técnica atualizada em 26/11/2015 FAS Nota Técnica N° 10 /2012 (Atualizado em 26/11/2015)

**V – DATA:** 12/09/2024

NATJUS – TJMG