

NOTA TÉCNICA Nº 2034/2025- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
1.2. Processo nº 5000199-20.2025.403.6117
1.3. Data da Solicitação: 25/03/2025
1.4. Data da Resposta: 22/04/2024

2. Paciente

- [REDACTED]
2.1. Data de Nascimento/Idade: 09/09/2010 – 14 anos
2.2. Sexo: Feminino
2.3. Cidade/UF: Bariri/SP
2.4. Histórico da doença: Síndrome Hiper-IgD – CID11 4A60Y

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

Manifestação acerca do preenchimento dos requisitos estipulados no item 2 das teses fixadas no Tema nº 06 do E. STF. Quais sejam:

- (a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;**
Sim.
- (b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;**
Sim.
- (c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;**
Sim, de acordo com a dificuldade que a condição impõe pela sua raridade.
- (d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;**
Sim.

1. O medicamento requerido é o fármaco normalmente utilizado no tratamento da doença de que padece a parte autora (medicamento de escolha)?

O SUS não disponibiliza nenhum medicamento aprovado pela ANVISA que reduza a frequência dos ataques febris/crises inflamatórias em pacientes com SHID.

2. Há quanto tempo o medicamento passou a ser utilizado no tratamento dessa

doença e com que resultados? Mencionar trabalhos que demonstrem os resultados.

Sim, pode ser usado. As evidências estão detalhadas a seguir.

3. O medicamento está incorporado no SUS? Houve proposta de incorporação ou não incorporação pela Conitec?

Não está incorporado no SUS.

4. O medicamento requerido é substituível por outro ou outros fornecidos pelo SUS, com eficiência equivalente?

Não.

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

Não.

6. A aplicação do medicamento deve ocorrer em ambiente hospitalar?

Não.

7. O medicamento exige algum cuidado especial para o seu correto armazenamento (termolabilidade)?

Ilaris® 150 mg/mL solução injetável Manter o frasco-ampola de Ilaris® sob refrigeração (entre 2 e 8 °C). NÃO congelar. Armazenar na embalagem original, a fim de proteger da luz. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

8. O medicamento pleiteado é considerado experimental? Possui registro na ANVISA? Desde quando? Se negativa a resposta, há pedido de registro em andamento na ANVISA? Desde quando?

Há registro na ANVISA com validade até 01/02/2030.

8. Outros esclarecimentos julgados pertinentes.

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: **MEDICAMENTO**

Medicamento	Princípio Ativo	Registro na ANVISA	Disponível no SUS?	Opções disponíveis no SUS	Existe Genérico ou Similar?
CANAQUINUMABE 150ml, 1 frasco. Aplicar 0,5ml a 1ml (conforme indicação médica), via subcutânea a cada 4 semanas, uso contínuo.	CANAQUINUMABE	1006810680011	NÃO	O SUS não disponibiliza nenhum medicamento aprovado pela ANVISA que reduza a frequência dos ataques febris/crises inflamatórias em pacientes com SHID.	NÃO

Medicamento	Marca Comercial	Laboratório	Apresentação	PMVG	Dose	Custo Anual
CANAQUINUMABE	ILARIS	NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A	150 MG/ML SOL INJ CT 1 FA VD INC X 1 ML	R\$ 37.534,87	150ml, 1 frasco. Aplicar 0,5ml a 1ml	R\$ 450,415,44
CUSTO TOTAL ANUAL - PREÇO MÁXIMO DE VENDA AO GOVERNO				R\$450,415,44		
MÉDICO PRESCRITOR				SAÚDE PÚBLICA		

RÉU: **SAÚDE PÚBLICA**

4.2. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços CMED/Anvisa - Referência 04/2025

4.3. Recomendações da CONITEC: Não há manifestações da CONITEC, até o momento, sobre o uso do canaquinumabe no tratamento de pacientes com SHID.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

A Síndrome da hiperimmunoglobulinemia D (SHID) é uma doença genética rara, de padrão autossômico recessivo, causada na maioria das vezes por uma mutação no gene da enzima mevalonato kinase. Ela caracteriza-se por ataques febris com duração média de 4 a 7 dias que se iniciam em geral no primeiro ano de vida. Eles resolvem-se espontaneamente e tendem a se repetir a cada 4 a 8 semanas. Além da febre, os pacientes frequentemente apresentam dores abdominais, adenomegalia cervical, rashes cutâneos e poliartralgia durante os ataques febris. Entre os períodos de crises de febre, os pacientes são assintomáticos. Laboratorialmente, a SHID é caracterizada por aumento dos níveis das provas de atividade inflamatórias durante os ataques febris e por níveis sanguíneos elevados de imunoglobulina D na maioria dos pacientes.

Não existem evidências sólidas de que as crises inflamatórias na SHID aumentem a mortalidade. No entanto, os frequentes ataques febris associados muitas vezes a dores abdominais e/ou articulares reduzem a qualidade de vida dos indivíduos acometidos e podem impactar de maneira adversa a evolução escolar do paciente. Além disso, o uso frequente de corticosteroides para o controle das crises inflamatórias pode levar a efeitos colaterais de longo prazo, tais como atraso no crescimento, osteoporose e catarata. Uma complicação rara da SHID é a amiloidose AA, que acontece em menos de 3% dos casos. Esta, quando ocorre, tende a surgir após muitos anos de doença e se caracteriza principalmente por disfunção renal progressiva.

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).

Os ataques inflamatórios agudos na SHID podem ser tratados com antiinflamatórios não esteroidais. Em casos refratários, pode ser necessário o uso de corticosteroides ou de fármacos bloqueadores da interleucina-1 com rápido início de ação (anakinra). Pacientes que apresentam ataques inflamatórios frequentes podem se beneficiar com o uso de medicamentos que reduzem a frequência dos mesmos. As melhores evidências disponíveis mostram que o canakinumabe, um anticorpo monoclonal de meia-vida longa que

bloqueia a interleucina 1, pode reduzir o número de crises inflamatórias/ataques febris na SHID.

Benedetti et al (2018), em ensaio clínico randomizado, compararam o uso do canakinumabe versus placebo no tratamento e na prevenção de ataques inflamatórios em pacientes com síndromes periódicas febris. Nesse estudo, foram incluídos pacientes com febre familiar do mediterrâneo resistente à colchicina, SHID e síndrome TRAPS. Os resultados desse ensaio clínico mostraram que o canakinumabe foi efetivo em controlar e prevenir os ataques inflamatórios em todos os grupos de pacientes estudados, incluindo os pacientes com SHID. Os principais efeitos colaterais relatados no grupo de pacientes tratados com canakinumabe foram infecções, poucas delas tendo sido graves.

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:

Reduzir o número de ataques inflamatórios em pacientes com SHID.

5.3. Parecer

- (X) Favorável, com reavaliação após 6 meses.
() Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

Existe uma dificuldade do manejo desses pacientes à luz dos medicamentos disponibilizados rotineiramente no SUS. O paciente em questão possui um diagnóstico bem documentado da sua condição com limitação de resposta com o uso de outras terapias.

Não houve sucesso no manejo da paciente com o uso de outros medicamentos.

As evidências científicas atuais mostram que o canaquinumabe pode reduzir a frequência dos ataques febris/crises inflamatórias causadas pela SHID, o que por sua vez pode melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa enfermidade. Além do mais, ao reduzir a frequência dos ataques febris/crises inflamatórias, o canaquinumabe pode minimizar a necessidade de corticosteroides sistêmicos e reduzir a chance de amiloidose AA como complicação tardia da SHID.

Espera-se que o tratamento provoque controle da inflamação e ganho de qualidade de vida.

Recomenda-se que seja **reavaliada a sua eficácia após 6 meses do uso do medicamento** para que se defina pela sua continuidade ou não.

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
(X) NÃO

Réu:

- (X) SUS
() Plano de Saúde

5.5. Referências bibliográficas:

Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, Gitton X, Widmer A, Patel N, Hawkins PN; Canakinumab in CAPS Study Group. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2416-25. doi: 10.1056/NEJMoa0810787. PMID: 19494217.

Koné-Paut I, Lachmann HJ, Kuemmerle-Deschner JB, Hachulla E, Leslie KS, Mouy R, Ferreira A, Lheritier K, Patel N, Preiss R, Hawkins PN; Canakinumab in CAPS Study Group. Sustained remission of symptoms and improved health-related quality of life in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome treated with canakinumab: results of a double-blind placebo-controlled randomized withdrawal study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(6):R202. doi: 10.1186/ar3535. Epub 2011 Dec 9. PMID: 22152723; PMCID: PMC3334655.

Brogan PA, Hofer M, Kuemmerle-Deschner JB, Koné-Paut I, Roesler J, Kallinich T, Horneff G, Calvo Penadés I, Sevilla-Perez B, Goffin L, Lauwerys BR, Lachmann HJ, Uziel Y, Wei X, Laxer RM. Rapid and Sustained Long-Term Efficacy and Safety of Canakinumab in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndrome Ages Five Years and Younger. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Nov;71(11):1955-1963. doi: 10.1002/art.41004. Epub 2019 Sep 9. PMID: 31161734; PMCID: PMC6899890.

Romano M, Arici ZS, Piskin D, Alehashemi S, Aletaha D, Barron K, Benseler S, Berard RA, Broderick L, Dedeoglu F, Diebold M, Durrant K, Ferguson P, Foell D, Hausmann JS, Jones OY, Kastner D, Lachmann HJ, Laxer RM, Rivera D, Ruperto N, Simon A, Twilt M, Frenkel J, Hoffman HM, de Jesus AA, Kuemmerle-Deschner JB, Ozen S, Gattorno M, Goldbach-Mansky R, Demirkaya E. The 2021 EULAR/American College of Rheumatology Points to Consider for Diagnosis, Management and Monitoring of the Interleukin-1 Mediated Autoinflammatory Diseases: Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, Tumour Necrosis Factor Receptor-Associated Periodic Syndrome, Mevalonate Kinase Deficiency, and Deficiency of the Interleukin-1 Receptor Antagonist. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jul;74(7):1102-1121. doi: 10.1002/art.42139. Epub 2022 May 27. PMID: 35621220; PMCID: PMC9531906.

Bender TTA, Leyens J, Sellin J, Kravchenko D, Conrad R, Mücke M, Seidel MF. Therapeutic options for patients with rare rheumatic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Oct 31;15(1):308. doi: 10.1186/s13023-020-01576-5. PMID: 33129321; PMCID: PMC7603763.

Brasil, Ministério da Saúde. Canaquinumabe – síndromes periódicas associadas à criopirina (CAPS). Relatório de recomendação. Outubro/2013. Disponível em <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Canaquinumabe-final.pdf> [consultado em 25/11/2021]

De Benedetti F, Gattorno M, Anton J, Ben-Chetrit E, Frenkel J, Hoffman HM, Koné-Paut I, Lachmann HJ, Ozen S, Simon A, Zeft 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

Fanouriakis et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736–745.

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 – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia,

a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.

<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos

federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

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

Equipe NAT-Jus/SP