

## **NOTA TÉCNICA Nº 1935/2022- NAT-JUS/SP**

### **1. Identificação do solicitante**

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 2ª Vara Cível Federal de São Paulo
- 1.3. Processo nº: 5012152-37.2022.4.03.6100
- 1.4. Data da Solicitação: **25/08/2022**
- 1.5. Data da Resposta: **31/08/2022**

### **2. Paciente**

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 01/06/1973 – 49 anos
- 2.2. Sexo: F
- 2.3. Cidade/UF: São Paulo/SP
- 2.4. Histórico da doença: Síndrome de Schnitzler – CID10 D84.9.

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

#### **4. Descrição da Tecnologia**

- 4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento  
**- Canaquinumabe 150mg – aplicar vis subcutânea 01 (um) frasco (equivalente a 150mg) a cada 08 semanas**
- 4.2. Princípio Ativo: Canaquinumabe
- 4.3. Registro na ANVISA: 526532001155318
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: Azatioprina, corticosteroides, ciclosporina, metotrexato, ciclofosfamida, hidroxicroquina, colchicina, dapsona, tocilizumabe, rituximabe
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: Não
- 4.7. Custo da tecnologia
  - 4.7.1. Denominação genérica: Canaquinumabe
  - 4.7.2. Laboratório: NOVARTIS BIOCENCIAS S.A
  - 4.7.3. Marca comercial: Ilaris®
  - 4.7.3. Apresentação: 150 MG PO LIOF INJ CT 1 FA VD INC
  - 4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 61.010,76
  - 4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 81.207,35
- 4.8. Tratamento mensal:
  - 4.8.1. Dose diária recomendada: 150mg SC a cada 8 semanas.

4.9. Fonte do custo da tecnologia: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>

4.10. Recomendações da CONITEC: Não avaliado para esta indicação específica

## **5. Discussão e Conclusão**

### **5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:**

A síndrome de Schnitzler é uma forma de urticária crônica associada com gamopatia monoclonal (mais frequentemente IgM kappa) e características adicionais, que podem incluir dor óssea, hiperostose esquelética, artralgias, linfadenopatia e febres intermitentes. Essa condição responde muito bem à inibição da via da interleucina (IL) -1, com a maioria das evidências apoiando o uso de anakinra (não possui registro no Brasil, conforme consta no sítio eletrônico da ANVISA) como terapia de primeira linha. O papel da sinalização de IL-1 na patogênese da doença é destacado pela resposta ao tratamento com o antagonista do receptor de IL-1 anakinra (de Koning, 2006; Dybowski, 2008; Cascavilla, 2010; Besada, 2010; Néel, 2014), rilonacepte (uma proteína de fusão neutralizante e de ligação a IL-1) e canaquinumabe (um anticorpo monoclonal contra IL-1 beta) (de Koning, 2013; de Koning, 2011).

Trata-se de doença muito rara, com prevalência menor que 1 caso por milhão de pessoas. Assim, não são factíveis grandes ensaios clínicos. Revisão sistemática realizada em 2020 (Befrains, 2020) identificou a publicação, desde 2011, de 7 publicações sobre o tratamento com canaquinumabe em 34 pacientes com síndrome de Schnitzler. O acompanhamento cumulativo foi de 253 meses e 5 estudos tiveram uma duração de acompanhamento de 12 meses ou mais. Uma resposta completa durante o tratamento foi relatada em 58,6% dos pacientes; todos os outros pacientes tiveram uma resposta parcial.

Ensaios clínicos identificados compararam o agente canaquinumabe com placebo (de Koning, 2013; Krause, 2017).

O maior estudo para demonstrar a eficácia a longo prazo da inibição de IL-1 em pacientes com síndrome de Schnitzler incluiu 29 pacientes tratados com anakinra, todos os quais apresentaram melhora sustentada na atividade da doença (Néel, 2014). Após um período de acompanhamento médio de 36 meses de administração de anakinra, 24 pacientes estavam em remissão completa e cinco pacientes em remissão parcial. Infecções graves foram observadas em seis pacientes, mas nenhuma doença linfoproliferativa ocorreu durante o tratamento com anakinra. Foram descritos três pacientes que não responderam à inibição da IL-1 e que responderam à inibição da via da IL-6 com tocilizumabe (Krause, 2012). Quanto a medicações não biológicas utilizadas descritas na literatura temos corticosteroides (Dybowski, 2008); talidomida (de Koning, 2006), azatioprina, colchicina (Besada, 2010). Assim, embora, os estudos que suportam o uso do canaquinumabe para a síndrome de Schnitzler são ou estudos abertos ou ensaios clínicos que usam placebo como

comparador e com poucos pacientes, entende-se que, pela raridade da síndrome, não seja factível a realização de grandes ensaios clínicos randomizados. Além disso, as taxas de remissão de sintomas são altas nos estudos e considera-se que a terapia anti-interleucina-1 seja a primeira linha de tratamento para a doença na atualidade.

### **5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:**

Melhora dos parâmetros inflamatórios e sintomas sistêmicos

### **5.3. Parecer**

Favorável

Desfavorável

### **5.4. Conclusão Justificada:**

De acordo com os documentos médicos apresentados, a paciente tem manifestações clínicas significativas e refratárias a diversos tratamentos prévios. Está em acompanhamento em grande centro universitário de referência.

A literatura mostra que a inibição das vias relacionadas à interleucina-1 tem um impacto satisfatório no curso da doença, sendo consideradas as medicações de primeira linha para o tratamento da síndrome de Schnitzler.

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:**

- Besada E, Nossent H. Dramatic response to IL1-RA treatment in longstanding multidrug resistant Schnitzler's syndrome: a case report and literature review. Clin Rheumatol. 2010 May;29(5):567-71

- Betrains A, Staels F, Vanderschueren S. Efficacy and safety of canakinumab treatment in schnitzler syndrome: A systematic literature review. Semin Arthritis Rheum. 2020 Aug;50(4):636-642

- Bixio R, Rossini M, Giollo A. Efficacy of interleukin-1 blockade in Schnitzler's syndrome without detectable monoclonal gammopathy: a case-based review. Clin Rheumatol. 2021 Jul;40(7):2973-2977

- Cascavilla N, Bisceglia M, D'Arena G. Successful treatment of Schnitzler's syndrome with anakinra after failure of rituximab trial. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010 Apr-Jun;23(2):633-6
- de Koning HD, Bodar EJ, Simon A, van der Hilst JC, Netea MG, van der Meer JW. Beneficial response to anakinra and thalidomide in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2006 Apr;65(4):542-4.
- de Koning HD, Schalkwijk J, van der Meer J, Simon A. Successful canakinumab treatment identifies IL-1 $\beta$  as a pivotal mediator in Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128(6):1362-54
- de Koning HD, Schalkwijk J, van der Ven-Jongekrijg J, Stoffels M, van der Meer JW, Simon A. Sustained efficacy of the monoclonal anti-interleukin-1 beta antibody canakinumab in a 9-month trial in Schnitzler's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1634-8.
- Dybowski F, Sepp N, Bergerhausen HJ, Braun J. Successful use of anakinra to treat refractory Schnitzler's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 MarApr;26(2):354-7
- Gellrich FF, Günther C. Schnitzler syndrome. *Hautarzt*. 2019 Jun 5. English. doi: 10.1007/s00105-019-4434-4
- Gusdorf L, Lipsker D. Schnitzler Syndrome: a Review. *Curr Rheumatol Rep*. 2017 Aug;19(8):46
- Kacar M, Pathak S, Savic S. Hereditary systemic autoinflammatory diseases and Schnitzler's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Nov 1;58(Suppl 6):vi31-vi43.
- Krause K, Bonnekoh H, Ellrich A, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, Maurer M. Long-term efficacy of canakinumab in the treatment of Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jun;145(6):1681-1686.e5
- Krause K, Feist E, Fiene M, Kallinich T, Maurer M. Complete remission in 3 of 3 anti-IL-6-treated patients with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):848-50.

- Krause K, Tsianakas A, Wagner N, Fischer J, Weller K, Metz M, Church MK, Maurer M. Efficacy and safety of canakinumab in Schnitzler syndrome: A multicenter randomized placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Apr;139(4):1311-1320

- Néel A, Henry B, Barbarot S, Masseau A, Perrin F, Bernier C, Kyndt X, Puechal X, Weiller PJ, Decaux O, Ninet J, Hot A, Aouba A, Astudillo L, Berthelot JM, Bonnet F, Brisseau JM, Cador B, Closs-Prophette F, Dejoie T, de Korwin JD, Dhote R, Fior R, Grosbois B, Hachulla E, Hatron PY, Jardel H, Launay D, Lorleac'h A, Pottier P, Moulis G, Serratrice J, Smail A, Hamidou M. Long-term effectiveness and safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in Schnitzler's syndrome: a French multicenter study. *Autoimmun Rev*. 2014 Oct;13(10):1035-41.

#### 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**