

PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NATJUS-FEDERAL Nº 1028/2021

Rio de Janeiro, 18 de outubro de 2021.

Processo nº 5110064.85.2021.4.02.5101,
ajuizado por

O presente parecer visa atender à solicitação de informações técnicas da **4ª Vara Federal** do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, quanto ao medicamento **Tocilizumabe 20mg/mL** (Actemra®).

I – RELATÓRIO

1. Para elaboração do presente parecer técnico foram considerados os documentos médicos datados e mais recentes anexados aos autos.

2. De acordo com formulário médico da Defensoria Pública da União/ Câmara de Resolução de Litígios de Saúde - CRLS e documento médico do Hospital Federal da Lagoa (Evento 1_ANEXO2, págs. 10 a 15), emitidos em 29 de setembro de 2021, pela reumatologista a Autora, 29 anos, portadora de **arterite de Takayasu**, com envolvimento de artérias carótidas e subclávias bilateralmente, ausência de pulsos nos membros superiores e carotídea. Apresentou-se com doença em franca atividade com VHS>100, anemia normo/normo, carotídea, sopro sistólico em carótida direita e refratariedade ao Metotrexato e Azatioprina, havendo dependência de uso de doses elevadas de Prednisona de até 80mg/dia. Desde que iniciou o uso de Adalimumabe 40mg subcutâneo a cada 14 dias, obteve remissão da atividade inflamatória da doença, normalização dos exames laboratoriais e possibilidade da redução da Prednisona que encontrava-se em desmame progressivo (até dose de 10mg/dia, antes dependia de 80mg/dia para se manter controlada).

3. Todavia, encontra-se no quarto mês de tratamento de tuberculose, havendo contraindicação absoluta do uso do medicamento Adalimumabe mesmo após o término do tratamento de tuberculose. Para o tratamento da arterite de Takayasu que apresenta estenose crítica de artéria carótida esquerda no exame de eco-color doppler de 18/05/2021 (o que significa dizer que corre risco iminente de acidente vascular cerebral isquêmico a qualquer momento, internação hospitalar e morte), a única alternativa é realizar a troca do medicamento Adalimumabe pelo medicamento **Tocilizumabe 20mg/mL** para controle do quadro inflamatório. Assim, foi prescrito, em uso contínuo, **Tocilizumabe 20mg/mL** (ampola de 4mL) - aplicação mensal na dose de 8mg/kg (peso atual 90kg), portanto 720mg, 9 ampolas por mês em caráter de urgência. Foi mencionada a Classificação internacional de doenças (CID-10): **M31.4 – Síndrome do arco aórtico [Takayasu]**.



II – ANÁLISE DA

LEGISLAÇÃO

1. A Política Nacional de Medicamentos e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica estão dispostas, respectivamente, na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 e na Resolução nº 338/CNS/MS, de 6 de maio de 2004.
2. A Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, dispõe, também, sobre a organização da assistência farmacêutica em três componentes: Básico, Estratégico e Especializado. E, define as normas para o financiamento dos componentes estratégico e especializado da assistência farmacêutica.
3. A Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017, estabelece, inclusive, as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do SUS.
4. A Deliberação CIB-RJ nº 1.589, de 09 de fevereiro de 2012 relaciona os medicamentos disponíveis no âmbito do Estado do Rio de Janeiro e/ou Municípios definindo a Relação Estadual dos Medicamentos Essenciais (REME-RJ).
5. A Deliberação CIB-RJ nº 5.743 de 14 de março de 2019 dispõe sobre as normas de execução e financiamento do Componente Básico da Assistência Farmacêutica (CBAF) no âmbito do SUS no Estado do Rio de Janeiro e, em seu artigo 4º, estabelece o Elenco Mínimo Obrigatório de Medicamentos Essenciais do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no Estado do Rio de Janeiro.
6. A Deliberação CIB-RJ nº 6.059 de 09 de janeiro de 2020 atualiza a Deliberação CIB nº 5.743 de 14 de março de 2019, no que tange aos repasses de recursos da União destinados ao Componente Básico da Assistência farmacêutica.
7. A Resolução SMS/RJ nº 3733 de 14 de junho de 2018, definiu o elenco de medicamentos, saneantes, antissépticos, vacinas e insumos padronizados para uso nas unidades da Secretaria Municipal de Saúde do Rio de Janeiro, compreendendo os Componentes Básico, Hospitalar, Estratégico e Básico e Hospitalar, a saber, Relação Municipal de Medicamentos Essenciais no âmbito do Município do Rio de Janeiro (REMUME-RIO), em consonância com as legislações supramencionadas.

DO QUADRO CLÍNICO

1. A **arterite de Takayasu (AT)** é um tipo de vasculite (doença em que ocorre inflamação de vasos sanguíneos) de causa desconhecida e que afeta de forma crônica (isto é, por um período prolongado de tempo, geralmente vários anos) a maior artéria do corpo humano, a aorta, e seus ramos primários. Com o passar do tempo, a AT provoca uma diminuição do calibre das artérias afetadas (fenômeno chamado de estenose) e pode, às vezes, resultar no seu fechamento completo (fato denominado oclusão). São acometidas pessoas de ambos os gêneros, com predomínio feminino em 80 a 90% dos casos. A doença se inicia geralmente na faixa entre 10 e 40 anos de idade, mas persiste por vários anos (evolução crônica) e o diagnóstico pode ocorrer muito tempo depois do início da mesma, já que as alterações mais características se desenvolvem de forma bastante lenta e gradual. No início da doença podem ocorrer sintomas gerais e pouco específicos (isto é, que ocorrem também em diversas outras doenças); fadiga (cansaço mesmo sem esforços), perda de peso e febre. Mais tarde pode surgir dor nas extremidades, desencadeada pelo



seu uso, pois nas artérias já estreitadas pela doença não conseguem mais suprir as quantidades de oxigênio exigidas pelo esforço destas extremidades, fenômeno este conhecido como claudicação¹.

2. A classificação das lesões à luz da angiografia revisada na Conferência Internacional de AT, em 1994, e publicada por Hata divide a doença em subtipos: tipo 1, que acomete ramos do arco aórtico; tipo 2a, aorta ascendente, arco aórtico e seus ramos; tipo 2b, idem ao anterior, com inclusão de aorta torácica; tipo 3, aorta torácica, aorta abdominal e/ou artérias renais; tipo 4, aorta abdominal e/ou artérias renais; tipo 5, junção dos tipos 2b e 4².

DO PLEITO

1. O **Tocilizumabe** (Actemra[®]) é um anticorpo monoclonal humanizado antirreceptor de IL-6 humana da subclasse das imunoglobulinas (Ig) IgG1. Está indicado para o tratamento de artrite reumatoide (AR); Arterite de células gigantes (ACG); Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) e Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS)³.

III – CONCLUSÃO

1. Em síntese, segundo os documentos médicos acostados ao autos (Evento 1_ANEXO2, págs. 10 a 15), trata-se de Autora, 29 anos, portadora de **arterite de Takayasu**, com envolvimento de artérias carótidas e subclávias bilateralmente e refratariedade ao Metotrexato e Azatioprina, havendo dependência de uso de doses elevadas de Prednisona. Desde que iniciou o uso de Adalimumabe obteve remissão da atividade inflamatória da doença, normalização dos exames laboratoriais e possibilidade da redução da Prednisona. Encontra-se no quarto mês de tratamento de tuberculose, havendo contraindicação absoluta do uso do medicamento Adalimumabe, a única alternativa é realizar a troca do medicamento Adalimumabe pelo medicamento Tocilizumabe 20mg/mL para controle do quadro inflamatório. Foi prescrito, em uso contínuo, **Tocilizumabe 20mg/mL**.

2. Considerando o caso em tela informa-se que informa-se que este **Núcleo não identificou Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)⁴ publicado, arterite de Takayasu** – e, portanto, **não há lista oficial de medicamentos** que possam ser implementados nestas circunstâncias.

3. Informa-se que o medicamento pleiteado **Tocilizumabe 20mg/mL** (Actemra[®]) **possui registro** na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), no entanto **possui indicação clínica, que não consta em bula³** aprovada pela referida Agência, para o tratamento do quadro clínico apresentado pela Autora – **arterite de Takayasu**, conforme descrito em documentos médicos. Nesses casos, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) caracteriza o uso como “*off label*”.

¹SOCIEDADE BRASILEIRA DE REUMATOLOGIA. Arterite de Takayasu Disponível em:

<<https://www.reumatologia.org.br/doencas-reumaticas/arterite-de-takayasu-2/>>. Acesso em: 15 out. 2021.

²PANICO, M.D.B. et al. Arterite de Takayasu: aspectos clínicos e terapêuticos em 36 pacientes. Artigos Originais. J. vasc. bras. 7 (2). Jun 2008. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/jvb/a/BSsnvscgPvQBtknVtZD5CXK/?lang=pt>>. Acesso em: 15 out. 2021.

³Bula do medicamento Tocilizumabe (Actemra[®]) por Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=Actemra>>. Acesso em: 15 out. 2021.

⁴Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes>>. Acesso em: 15 out. 2021.



4. Usa-se o termo *off label* para se referir ao uso diferente do aprovado em bula ou ao uso de produto não registrado no órgão regulatório de vigilância sanitária no País, que, no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Engloba variadas situações em que o medicamento é usado em não conformidade com as orientações da bula, incluindo a administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas; indicações e posologias não usuais; administração do medicamento por via diferente da preconizada; administração em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado; e indicação terapêutica diferente da aprovada para o medicamento⁵.

5. Excepcionalmente a ANVISA pode autorizar o uso de um medicamento para uma indicação que não conste em bula, conforme previsto no Artigo 21 do Decreto 8.077, de 14 de agosto de 2013. Contudo, **não há autorização excepcional** pela ANVISA para o uso *off-label* do medicamento **Tocilizumabe 20mg/mL (Actemra®)** no tratamento da **arterite de Takayasu**.

6. No que refere a agentes biológicos no tratamento da **arterite de Takayasu**, destaca-se que o agente biológico com mais trabalhos científicos recentes é o **Tocilizumabe (TCZ)**. A maior série de casos já relatada foi o recente estudo francês de Mekinian, que incluiu 46 pacientes refratários a drogas modificadoras da doença reumática - DMARDs (um viés de seleção de pacientes mais graves), com pelo menos 3 meses de uso do TCZ. O estudo foi retrospectivo e multicêntrico, pareado com grupo em uso só de DMARDs. A sobrevida livre de eventos em 3 anos sob TCZ foi 80% versus 50% do grupo DMARD (p= 0,02) ⁶.

7. Em um estudo japonês (2018) randomizado, duplo cego, multicêntrico, fase 3 da Chugai, foram estudados 18 pacientes em uso de tocilizumabe SC (TCZ SC) versus 18 pacientes com placebo. O “end point” primário não foi alcançado, embora o “end point” tenha sido alto. Os resultados favoreceram o TCZ SC sobre o placebo para tempo de recaída. O TCZ SC não mostrou significância estatística a favor de TCZ + GC comparado com GC sozinho. Na revisão sistemática de Paul Decker foram revistos 105 pacientes com TAK, dos quais 76 eram casos refratários (72%). O tempo de uso médio do TCZ foi de 1 ano. Noventa pacientes (85.7%) tiveram resposta clínica de até 3 meses. A melhora radiológica foi alcançada em 43 dos 66 pacientes (65.2%), em que foi bem pesquisada. A recaída durante o tratamento ocorreu em sete pacientes (9%). A dose de corticóides foi reduzida em 75 de 83 pacientes (90.4%). A recaída após descontinuação foi observada em 6 pacientes (46%), com tempo médio de 5 meses. Houve 28 reações adversas (10 infecções, 5 citopenias, 6 hepatites, 1 pancreatite, 1 rash, 1 CA Mama) em 18 pacientes (18%), sendo que levaram à interrupção de uso em 7 casos (7%). Essa revisão concluiu que o TCZ é seguro e efetivo em casos refratários e que o TCZ é poupador de corticóide em pacientes com ou sem Anti-TNF prévio. A recaída após a descontinuação foi frequente⁷.

8. Quanto à disponibilização pelo SUS, cumpre informar que **Tocilizumabe 20mg/mL é disponibilizado** pela Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro (SES/RJ), através do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF). Contudo, os medicamentos deste Componente somente serão autorizados e disponibilizados aos pacientes que se enquadram nos critérios de inclusão dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas elaborados pelo Ministério da Saúde, e conforme o disposto na Portaria de Consolidação nº 2/GM/MS, de 28 de setembro de 2017 (Título IV) e na Portaria de Consolidação nº 6/GM/MS, de

⁵MINISTERIO DA SAUDE. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Uso off label: erro ou necessidade? *Rev. Saúde Pública* [online]. 2012, vol.46, n.2, pp.395-397. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rsp/a/zLdN6Dfgf5B6wQvR9XNmGR/?format=pdf&lang=pt>>. Acesso em: 15 out. 2021.

⁶SOCIEDADE DE REUMATOLOGIA DE BRASILIA. Tratamento biológico na Arterite de Takayasu Disponível em: <<https://reumatodf.com.br/profissionais/artigos/77-tratamento-biologico-na-arterite-de-takayasu>>. Acesso em: 15 out. 2021.

28 de setembro de 2017, que estabelecem as normas de financiamento e de execução do CEAF no âmbito do SUS. Com este esclarecimento, elucida-se que a dispensação do medicamento **Tocilizumabe 20mg/mL**, **não está autorizado** para a Classificação Internacional de Doenças (CID-10) informada nos documentos médicos acostados aos autos: **M31.4 – Síndrome do arco aórtico [Takayasu]**. Portanto, o acesso a este medicamento, **por vias administrativas, neste caso, é inviável**.

9. O medicamento **Tocilizumabe 20mg/mL** (Actemra[®]) ainda **não foi avaliado** pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) para o tratamento da **arterite de Takayasu**⁷.

10. No que concerne ao valor do medicamento **Tocilizumabe 20mg/mL** (Actemra[®]), no Brasil para um medicamento ser comercializado no país é preciso obter o registro sanitário na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e a **autorização de preço máximo pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)**⁸.

11. De acordo com publicação da CMED⁹, o **Preço Fábrica (PF)** deve ser utilizado como referência quando a aquisição dos medicamentos não for determinada por ordem judicial e os medicamentos não se encontrarem relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013, que regulamenta o artigo 4º da Resolução nº 3 de 2011, e o **Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG)** é utilizado como referência quando a compra for motivada por ordem judicial, e sempre que a aquisição contemplar medicamentos relacionados no rol anexo ao Comunicado nº 6, de 2013.

12 Assim, considerando a regulamentação vigente, em consulta a Tabela de Preços CMED, o **Tocilizumabe 20mg/mL** (Actemra[®]) SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4ML possui o menor preço de fábrica consultado, correspondente a R\$ 742,28 e o menor preço de venda ao governo consultado, correspondente a R\$ 593,82, para o ICMS 20%¹⁰.

É o parecer.

A 4ª Vara Federal do Rio de Janeiro, da Seção Judiciária do Rio de Janeiro, para conhecer e tomar as providências que entender cabíveis.

CHEILA TOBIAS DA HORA BASTOS

Farmacêutica
CRF-RJ 14680
ID. 4459192-6

MARCELA MACHADO DURAO

Assistente de Coordenação
CRF-RJ 11517

FLÁVIO AFONSO BADARÓ ID. 4.216.255-6

Assessor-chefe
CRF-RJ 10.277
ID. 436.475-02

⁷BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC. Tecnologias demandadas. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em: 15 out. 2021.

⁸BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/cmmed/apresentacao>>. Acesso em: 15 out. 2021.

⁹BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas. Preço fábrica (PF) e preço máximo de venda ao governo (PMVG). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos/arquivos/lista_conformidade_2021_10_v2.pdf>. Acesso em: 15 out. 2021.

¹⁰BRASIL Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de Preços de Medicamentos. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos/arquivos/lista_conformidade_2021_07_v1.pdf>. Acesso em: 15 out. 2021.