



## NOTA TÉCNICA Nº 325

**Solicitante:** Dr. Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

**Número do processo:** 0180002-61.2016.8.06.0001

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	1
1. Considerações teóricas	2-4
2. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	4-5
3. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação	5-6
4. Sobre a incorporação pela CONITEC/ do fornecimento da medicação pelo SUS/ tratamentos disponibilizados no SUS	6-7
5. Conclusões	7-9
6. Referências	9-10

### 1) Tema

Trata-se da paciente F. D.O.P de 68 anos com diagnóstico de Artrite Reumatóide (CID M 05.8) em atividade da doença, com histórico de refratariedade às medicações orais usadas previamente como metotrexate , hidroxiquina e leflunomida. Tem ainda diagnóstico de insuficiência cardíaca. Solicita o fornecimento de TOCITIZUMABE 200 MG 2 FRASCOS / MÊS e TOCITIZIMABE 80 MG 01 FRASCO/MÊS por tempo indeterminado.



## 1) Considerações teóricas

---

A Artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por sinovite periférica e por diversas manifestações extra-articulares. No Brasil, um estudo de 2004 mostrou prevalência de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com essa doença, o que confirma o achado do estudo multicêntrico, realizado em 1993, que verificou uma prevalência de AR em adultos variando de 0,2%-1%, nas macrorregiões brasileiras, ocorrendo predominantemente em mulheres entre a quarta e sexta décadas de vida. Apesar de a etiopatogenia de AR ainda não ser inteiramente conhecida, muito se avançou no tema nos últimos anos. No início, a observação do aumento da incidência de AR entre familiares, principalmente entre gêmeos monozigóticos, sugeria um componente genético em sua etiopatogênese. Com o avanço dos estudos, foi identificado o antígeno leucocitário humano (human leukocyte antigen - HLA), considerado o principal fator genético no desenvolvimento dessa doença. Diversos alelos de HLADRB1 vêm sendo associados a AR em populações variadas. Em estudo brasileiro com pacientes em sua maioria com herança mista, os principais fatores de risco para o desenvolvimento de AR foram a presença dos alelos HLA-DRB1 SE (shared epitope - epitopo compartilhado) e a detecção de anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP). No entanto, variações fenotípicas e de incidência apontam para fatores ambientais que, além da predisposição genética, contribuem para o surgimento da doença, tais como tabagismo e infecções periodontais. A AR é bastante variável quanto à apresentação clínica, à gravidade e ao prognóstico. Sua forma clínica mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações com caráter crônico e destrutivo, podendo levar a relevante limitação funcional, comprometendo a capacidade laboral e a qualidade de vida, resultando em significativo impacto pessoal e social, com elevados custos indiretos, segundo estimativas nacionais. A associação de AR a neutropenia e esplenomegalia, que ocorre mais nos casos de AR de longa evolução, é chamada de Síndrome de Felty. Dados de um estudo brasileiro de pacientes com AR inicial sugerem que a apresentação clínica mais comum seja a poliartrite aguda (70%) com sinovite persistente nas mãos (91%) e rigidez matinal prolongada (mais de 2 horas). A rigidez matinal pode ser o sintoma inicial e costuma ser um indício de doença ativa. As articulações interfalângianas proximais (IFP) e metacarpofalangianas (MCF) são acometidas em mais de 90% dos casos. A artrite reumatoide juvenil (ARJ) é o nome dado pelo Colégio Americano de Reumatologia à doença articular inflamatória que se inicia antes dos 16 anos de idade

---



com duração de pelo menos 6 semanas. Há três tipos de ARJ: (a) de início sistêmico (doença de Still), (b) de início poliarticular e (c) de início pauciarticular. O tipo ARJ de início poliarticular apresenta dois subtipos: com fator reumatoide (FR) negativo e com fator reumatoide positivo. Apenas o subtipo poliarticular com FR positivo assemelha-se clinicamente a AR do adulto. Mais recentemente, a expressão artrite idiopática juvenil (AIJ), criada pela Liga Internacional de Associações para Reumatologia, tem sido utilizada como nomenclatura global para todas as artrites de causa desconhecida que se iniciam antes dos 16 anos e que persistem por pelo menos 6 semanas. Há sete tipos de AIJ: (a) artrite sistêmica, (b) oligoartrite, (c) poliartrite com FR negativo, (d) poliartrite com FR positivo, (e) artrite psoriásica, (f) artrite relacionada a entesite e (g) outras artrites. Atualmente, a AIJ é a classificação internacional padrão para o diagnóstico das artrites crônicas da infância de causa desconhecida.

O diagnóstico de AR é estabelecido com base em achados clínicos e exames complementares. Nenhum exame isoladamente, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, estabelece o diagnóstico. Sem tratamento adequado, o curso da doença é progressivo, determinando deformidades decorrentes da lassidão ou ruptura dos tendões e das erosões articulares. Entre os achados tardios, podem se identificar desvio ulnar dos dedos ou “dedos em ventania”, deformidades em “pescoço de cisne” (hiperextensão das articulações IFP e flexão das interfalangianas distais - IFD), deformidades em “botoeira” (flexão das IFP e hiperextensão das IFD), “mãos em dorso de camelo” (aumento de volume do punho e das articulações MCF com atrofia interóssea dorsal), joelhos valgos (desvio medial), tornozelos valgos (eversão da articulação subtalar), hálux valgo (desvio lateral do hálux), “dedos em martelo” (hiperextensão das articulações metatarsofalangianas - MTF e extensão das IFD), “dedos em crista de galo” (deslocamento dorsal das falanges proximais com exposição da cabeça dos metatarsianos) e pés planos (arco longitudinal achatado). O acometimento da coluna cervical (C1-C2) com subluxação atlantoaxial geralmente manifesta-se por dor irradiada para a região occipital, perda da lordose fisiológica cervical e resistência à movimentação passiva. Quando sintomas neurológicos, como parestesias periféricas ou perda do controle esfinteriano, surgem, a mortalidade é de 50% em 1 ano. A suspeita clínica pode ser comprovada por radiografia de coluna cervical funcional, em que a distância entre o processo odontoide e o arco anterior de C1 acima de 3 mm (ou entre o processo odontoide e o arco posterior de C1 abaixo de 14 mm) indica aumento de risco de compressão medular. As manifestações extra-articulares (nódulos reumatoides,



vasculite, derrame pleural, episclerite e escleromalacia perforante, entre outras) correlacionam-se com pior prognóstico. Além da perda de capacidade funcional, pode haver aumento também da mortalidade, o que demonstra a gravidade da doença. Na avaliação complementar dos pacientes com AR, a titulação de auto anticorpos, tais como FR (sensibilidade de 75% e especificidade de 85%) e anti-CCP (sensibilidade de 75% e especificidade de 95%) tem importância diagnóstica e prognóstica. Em estudo observacional brasileiro, não houve variação na prevalência de FR e anti-CCP ao longo de 3 anos de acompanhamento de pacientes com AR. Recomenda-se a solicitação de anti-CCP apenas para casos em que o FR seja negativo ou quando haja dúvida diagnóstica. Alguns aspectos clínicos e laboratoriais estão relacionados à progressão mais rápida da destruição articular e devem ser identificados desde o momento do diagnóstico. Os fatores de mau prognóstico são sexo feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, início da doença em idade mais precoce, FR ou anti-CCP em títulos elevados, provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa) persistentemente elevadas, grande número de articulações edemaciadas, manifestações extra-articulares, elevada atividade inflamatória da doença, presença precoce de erosões na evolução da doença e presença do epítipo compartilhado, este um exame não utilizado na rotina assistencial

---

## 2) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos.

---

O tocilizumabe é uma imunoglobulina G1 humanizada recombinante, indicado para o tratamento de pacientes adultos com AR ativa moderada a grave. O Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX e/ou outros MMCD sintéticos em pacientes com resposta inadequada aos agentes terapêuticos disponíveis, incluindo MMCD não biológicos e biológicos, como os antagonistas de TNF. Tocilizumabe (Actemra®) é indicado para o tratamento de artrite reumatoide ativa moderada a grave, quando tratamento anterior adequado com, pelo menos, um medicamento antirreumático modificador da doença (MMCD) não tenha trazido os benefícios esperados: • após falha de esquema combinado com MMCDs convencionais, incluindo, necessariamente, o metotrexato, utilizados nas doses e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico; ou • após falha de agente anti-TNF, utilizado na dose e pelo tempo indicados na bula de cada agente específico. Tocilizumabe (Actemra®) é

---

---



indicado para o tratamento de AR ativa moderada a grave em pacientes adultos, independentemente da duração da doença, de fator reumatoide positivo ou negativo e de tratamento pregresso ou uso combinado de outros medicamentos para AR (DMARDs não biológicos e biológicos). Tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com metotrexato (MTX) e / ou outros DMARDs em pacientes com resposta inadequada aos agentes terapêuticos disponíveis, incluindo DMARDs não biológicos e biológicos, como os antagonistas de TNF, bem como em pacientes com AR inicial ou que nunca fizeram uso de MTX ou outros DMARDs.

O tocilizumabe, a curto prazo, reduz a atividade de doença e melhora a capacidade funcional do doente, havendo, no entanto, aumento significativo nos níveis de colesterol e nos eventos adversos demonstrado nos estudos iniciais (153,154). Em revisão sistemática com mais de 3.300 participantes de 8 ensaios clínicos randomizados, Singh e colaboradores (153) estimaram uma probabilidade 11 vezes maior de os pacientes em uso de tocilizumabe na dose de 8 mg/kg atingirem remissão clínica do que os pacientes em uso de placebo, sem um poder suficientemente grande para conhecimento do perfil de segurança a longo prazo

As contra indicações para seu uso são: Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade. - Contagem total de neutrófilos inferior a 1.000/mm<sup>3</sup>. - Contagem total de plaquetas inferior a 50.000/mm<sup>3</sup>. - Risco iminente de perfuração intestinal.

---

### 3) Sobre a liberação na ANVISA

---

ANVISA Registro Nº 1010006550072

Produto ACTEMRA®.

Classe Terapêutica: antinflamatorios/ antireumaticos.

Autorização 1001004

Processo 25351.222177/2008-71

---

---



### Custo da medicação

MEDICAMENTO	CUSTO DO MEDICAMENTO PMGV	QUANTIDADE DO MEDICAMENTO MÊS	VALOR DO TRATAMENTO ANUAL
ACTEMRA (RO-CHE) 20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML	1075,21	02	25.805,04
ACTEMRA (RO-CHE) 20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 4 ML	430,08	01	5.160,96

### 5) Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento foi incorporado pela CONITEC para o protocolo de Artrite Reumatoide e é fornecido pelo SUS.

### Sobre os tratamentos disponibilizados no SUS

#### FARMACOS:

#### Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg; solução oral de 50 mg/ml.

Naproxeno: comprimidos de 250 mg ou de 500 mg.

#### Glicocorticoides

Metilprednisolona (acetato) (intra-articular): frasco de 40 mg/2 ml.

Metilprednisolona (succinato) (intravenoso): frascos de 40, 125, 500 ou 1.000 mg.

Prednisona: comprimidos de 5 ou 20 mg.

Prednisolona: solução oral de 1 e 3 mg/ml.



### **Medicamentos modificadores do curso da doença - sintéticos**

Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frascos de 50 mg/2 ml.

Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.

Leflunomida: comprimidos de 20 mg.

Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg.

Cloroquina: comprimidos ou cápsulas de 150 mg.

Tofacitinibe: comprimidos de 5 mg.

### **Medicamentos modificadores do curso da doença - biológicos**

Adalimumabe: solução injetável de 40 mg.

Certolizumabe pegol: seringas preenchidas de 200 mg.

Etanercepte: frascos-ampola de 25 e 50 mg; seringas preenchidas de 50 mg.

Infliximabe: frascos-ampola de 100 mg/10ml.

Golimumabe: seringas preenchidas de 50 mg.

Abatacepte: frascos-ampola de 250 mg ou seringa preenchida de 125 mg.

Rituximabe: frascos-ampola de 500 mg.

Tocilizumabe: frascos-ampola de 80 mg.

### **Imunossupressores**

Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml em frascos de 50 ml.

Ciclofosfamida: frascos-ampola de 200 ou 1.000 mg.

Azatioprina: comprimidos de 50 mg.

## **7) Conclusões**

### **Respostas aos Questionamentos**

- 1) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?

**Resposta:** Sim

- 2) Há possibilidade de sua substituição por outro fármaco que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?



**Resposta:** Sim

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

**Resposta:** Sim, tendo em vista a descrição em bula da ocorrência de cardiopatias nos estudos clínicos de tocilizumabe, devem-se observar as condições clínicas do paciente e realizar periodicamente eletrocardiograma, ecocardiograma e análises de sangue. No caso em questão, considerando a paciente já ser portadora de insuficiência cardíaca existe a possibilidade de piora do quadro. As outras medicações disponíveis no SUS como Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe são contraindicados para pacientes com insuficiência cardíaca grau III e IV de acordo com o PCDT do MS. Não há descrição do grau de insuficiência cardíaca da paciente.

Vale ressaltar ainda que a prescrição data de 2016.

4) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?

**Resposta:** Sim, tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS na apresentação de frascos com 80 mg. O fármaco faz parte da Relação de Medicamentos Essenciais (RENAME) e do componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS).

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

Resposta:----

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

**Resposta:** Sim.

7) Sendo a parte autora portadora de insuficiência cardíaca, quais tratamentos fornecidos pelo SUS são indicados?

**Resposta:** **Medicamentos modificadores do curso da doença - sintéticos**

Metotrexato, , leflunomida,, hidroxicloroquina (esses já utilizados previamente) , sulfassalazina cloroquina, tofacitinibe





### **Medicamentos modificadores do curso da doença - biológicos**

Abatacepte, Rituximabe, Tocilizumabe.

### **Imunossupressores**

Ciclofosfamida, Azatioprina.

8) 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 e dignidade?

**Resposta:** o fármaco solicitado faz parte do Protocolo Clínico e Diretrizes terapêuticas no Ministério da Saúde para tratamento da artrite reumatoide e constitui-se uma opção terapêutica para a requerente. .

#### **4) Referências**

1. Tocilizumabe para o tratamento da Artrite Reumatoide Moderada a Grave – 1ª linha de tratamento com biológicos em monoterapia Maio/2016. Relatório de recomendação - Conitec. Ministério da Saúde.
2. MINISTÉRIO DA SAÚDE SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 11 DE DEZEMBRO DE 2017. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide.
3. Singh JA, Beg S, Lopez-Olivo MA. Tocilizumab for rheumatoid arthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2010(7):CD008331.
4. Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. Mod Rheumatol. 2010 Jun;20(3):222-32.