



NOTA TÉCNICA NÚMERO 410

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Exma. Sra. Juíza Dra. Mabel Viana Maciel

03ª Vara da Infância e Juventude

Número do processo: 0223599-41.2020.8.06.0001

Data de envio da solicitação de parecer ao NAT-JUS:

20/04/2020

Data do Parecer: 22/04/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	2
2. Considerações teóricas -----	2
3. Eficácia do tratamento e evidências científicas -----	4
4. Sobre o registro pela ANVISA -----	5
5. Sobre a recomendação da CONITEC -----	6
6. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	6
7. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	6
8. Custo do tratamento -----	6
9. Conclusões -----	7
10. Sobre as perguntas formuladas -----	8
11. Referências -----	10



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Avaliação tecnológica do uso do medicamento tocilizumabe (Actemra®) por tempo indeterminado para a criança R. L. M. A., de 2 anos, portadora de encefalite autoimune antirreceptor NMDA grave, caracterizada por distúrbio de movimento, disautonomia, encefalopatia e epilepsia, e resposta mínima ao tratamento com imunoglobulina, pulsoterapia, ciclofosfamida, rituximabe e plasmaférese.

2) Considerações teóricas

Encefalite é uma condição inflamatória do cérebro com múltiplas etiologias. Há diversos tipos de encefalites imunomediadas, incluindo as síndromes paraneoplásicas, comumente associadas a anticorpos contra proteínas neuronais intracelulares e invariavelmente associadas ao diagnóstico de câncer, e as síndromes de encefalite associadas com anticorpos contra proteínas da superfície neuronal ou sinápticas. O último grupo é denominado “encefalite autoimune”.

A mais bem caracterizada das encefalites autoimunes é a encefalite antirreceptor N-metil-D-aspartato (NMDA). A maior parte dos pacientes com essa condição apresenta sintomas progressivos que incluem: manifestações psiquiátricas proeminentes; insônia; convulsões; redução do nível de consciência, incluindo estupor com características catatônicas; alterações de movimentos; instabilidade autonômica, manifesta por alterações de pressão arterial, temperatura, frequência cardíaca ou movimentos respiratórios; e disfunções de linguagem. Em crianças, os sintomas são semelhantes aos observados em adultos, com sintomas psiquiátricos proeminentes na maior parte dos pacientes.

O diagnóstico da encefalite antirreceptor NMDA é confirmada pela detecção de anticorpos do tipo IgG dirigidos contra o receptor NMDA no soro ou no líquido dos pacientes acometidos. A detecção do anticorpo no líquido é altamente sensível e específica para o diagnóstico da doença, ao passo que a acurácia do teste sérico é



inferior. No caso do paciente R. L. M. A, ambos os testes foram positivos, o que torna o diagnóstico inequívoco.

As encefalites autoimunes são altamente responsivas a terapias imunomodulatórias. Cerca de 80% dos pacientes têm melhora expressiva com o tratamento adequado. Por outro lado, deterioração neurológica progressiva e morte podem ocorrer em alguns casos.

Não há estudos randomizados sobre qualquer agente terapêutico em pacientes com encefalite autoimune. Na ausência de dados prospectivos e controlados, as decisões terapêuticas são baseadas em séries de casos e recomendações de especialistas, e levam em consideração aspectos como a idade do paciente e a severidade dos sintomas. O tratamento inicial mais comum inclui pulso de corticoide em associação a imunoglobulina intravenosa ou plasmaférese. Em caso de ausência de resposta com as terapias iniciais, uma estratégia de segunda linha com rituximabe, em associação ou não a ciclofosfamida, é indicada.

A maior experiência publicada de encefalite antirreceptor NMDA reportou os desfechos do tratamento de 501 pacientes (TITULAER et al, 2013). Os autores observaram que metade dos doentes melhoraram nas primeiras quatro semanas de tratamento. Dentre os 221 pacientes que não obtiveram melhora precoce, um total de 57% recebeu terapia de segunda linha com rituximabe, ciclofosfamida ou ambos. O uso do tratamento de segunda linha associou-se a uma melhora expressiva dos desfechos neurológicos, independentemente da idade. Após 24 meses, cerca de 80% do total de pacientes obteve bons resultados. Um pequeno grupo de pacientes, contudo, evoluiu mal apesar do tratamento convencional, com sequelas neurológicas persistentes e risco de óbito. Os autores identificaram uma mortalidade de 7% no estudo.

Para pacientes com doença severa e refratária a despeito da terapia de primeira e de segunda linha, há evidência de atividade de outros agentes, ainda que em estudos de qualidade científica limitada. Destacam-se séries de casos com tocilizumabe (RANDELL et al, 2018; LEE et al, 2016), além de evidências anedotais com bortezomibe (SHIN et al, 2018) e com metotrexato/metilprednisolona intratecal (TATENCLOUX et al, 2015).



3) Eficácia do tratamento e evidências científicas

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido contra o receptor da interleucina-6 (IL-6). Devido ao papel crucial de IL-6 no estímulo dos linfócitos B e T em processos imunomediados, o tocilizumabe mostrou-se eficiente em várias condições autoimunes, o que levou à aprovação do medicamento no Brasil para o tratamento de artrite reumatoide, arterite de células gigantes e artrite idiopática juvenil. Em distúrbios autoimunes neurológicos, foi identificada atividade do tocilizumabe em neuromielite óptica refratária a rituximabe e na Síndrome Proteína 2 Associada à Contactina (CASPR-2). O papel do tocilizumabe na encefalite autoimune tem sido estudado.

Em uma coorte institucional com 91 pacientes com encefalite autoimune que haviam obtido resposta inadequada após duas linhas de tratamento, incluindo rituximabe, trinta doentes foram submetidos a tratamento com tocilizumabe, enquanto 31 foram expostos a doses adicionais de rituximabe e 30 permaneceram em observação exclusiva (LEE et al, 2016). Do total de pacientes, 34% tinham encefalite autoimune antirreceptor NMDA confirmada. O grupo tratado com tocilizumabe teve melhores respostas clínicas, definidas como um incremento do escore na Escala Rankin modificada (mRS) em pelo menos dois pontos ou obtenção do escore mRS de até 2. Ao fim de dois meses, 60% dos pacientes tratados com o agente anti-IL-6 atingiram o parâmetro de benefício clínico previsto no estudo, comparado com 19% e 26% nos grupos rituximabe e controle, respectivamente. A diferença entre os grupos se manteve ao longo de todo o tempo do estudo. Dos pacientes que tiveram melhora clínica após 30 dias, 89% mantiveram benefício clínico por tempo sustentado.

A toxicidade do medicamento pôde ser manejada sem maior repercussão clínica. Em três dos 31 pacientes tratados com tocilizumabe, documentou-se neutropenia abaixo de 1000 células/mm³; em um deles, a toxicidade se resolveu no segundo ciclo. Não se reportaram reações infusionais ou eventos adversos infecciosos com o medicamento.



O estudo de Lee et al não foi randomizado, incluiu população relativamente pequena, teve algumas assimetrias nas características basais dos grupos tratados, tempo de seguimento limitado e não tratou os pacientes de cada grupo de maneira uniforme, o que limita sua qualidade científica. Ainda assim, considerando a escassez de estudos clínicos de alto nível para o manejo de encefalite autoimune, é a melhor evidência disponível para o tratamento da doença refratária.

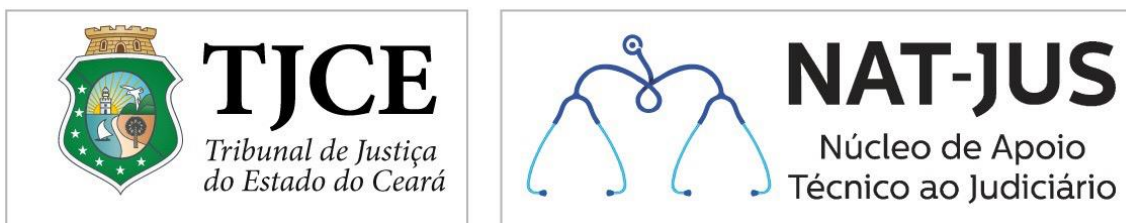
Em uma pequena série publicada pela Universidade de Duke (EUA), o uso de tocilizumabe em três crianças com encefalite autoimune refratária associou-se a recuperação neurológica importante e rápida a despeito do curso prolongado dos sintomas e da falha aos tratamentos convencionais (RANDELL et al, 2018). A melhora manteve-se por mais de 6 meses, sem eventos adversos significativos. Os dados dão suporte adicional ao emprego do tocilizumabe em crianças com encefalite autoimune refratária.

4) Sobre o registro pela ANVISA

Tipo de tecnologia	medicamento
Nome comercial	ACTEMRA®
Princípio ativo	tocilizumabe
Apresentação	Solução injetável: infusão - 200 mg/10 ml subcutânea - 162 mg/0,9 mL
Registro na ANVISA	101000655*
Situação do registro	Ativo
Categoria regulatória	Medicamento de referência
Possui Genérico ou Similar	Não
Laboratório	Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.
Indicação aprovada pela ANVISA	<ul style="list-style-type: none"> • Artrite reumatoide • Arterite de células gigantes • Artrite idiopática juvenil poli articular • Artrite idiopática juvenil sistêmica

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



Indicação apresentada em tela está conformidade com a aprovada no registro?

Não

*<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351222177200871/?substancia=25182&monodroga=S&situacaoRegistro=V> (Acesso 24 Abr 2020)

5) Sobre a incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)

Não consta, até o presente momento, demanda para analisar a incorporação do tocilizumabe para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora no âmbito do SUS.

É importante destacar que a indicação em tela não está em conformidade com a aprovada pela ANVISA. Nesse sentido, configura-se uso fora da bula, ou seja, uso *off-label*, ou experimental.

6) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Não consta até a presente data publicação pela CONITEC de PCDT específico no SUS que verse sobre encefalite autoimune anti-NMDA, conforme informações disponíveis no site da referida Comissão (última atualização: 17 de abril de 2020, 10h03; <http://conitec.gov.br/index.php/protocolos-e-diretrizes#E>).

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

O medicamento tocilizumabe integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020. É disponibilizado pelo SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica apenas para o tratamento de artrite reumatoide (CID10: M05.0, M05.3, M05.8, M06.0, M06.8 e M08.0), conforme critérios estabelecidos no PCDT de Artrite Reumatoide e Artrite Idiopática Juvenil (Portaria Conjunta SAES/SCTIE nº 05 - 16/03/2020).

8) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 16/04/2020.

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br

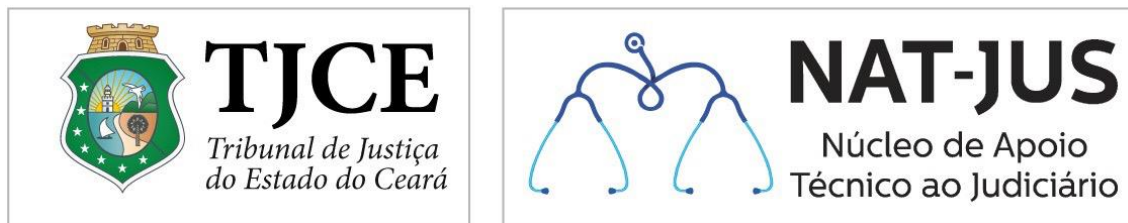


TABELA DE PREÇOS (R\$)

TOCILIZUMABE	ICMS 0%			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	PF	PMC	PMVG [#]		
ACTEMRA 20 MG/ML SOL DIL INFUS IV CT FA VD TRANS X 10 ML	1.346,70	(“)	1.076,15	1.076,15	12.913,80

PF = Preço de Fábrica; PMC = Preço Máximo ao Consumidor; PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo.

*Preço Fábrica (PF): é o preço máximo permitido para vendas de medicamentos destinadas a farmácias, drogarias, além das destinadas a entes da Administração Pública, no mercado brasileiro.

#Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG): é o preço teto para compra dos medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao CAP ou ainda de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial. É o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. Comunicado nº 11, de 19 de dezembro de 2019 o CAP é de 20,09%.

“Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

§O custo médio do tratamento mensal e anual é estimado com base no PMVG.

9) Conclusões

A criança R. L. M. A. é portadora de encefalite autoimune antirreceptor NMDA grave, com múltiplas manifestações neurológicas e resposta mínima ao tratamento com imunoglobulina, pulsoterapia, ciclofosfamida, rituximabe e plasmaférese. A encefalite autoimune antirreceptor NMDA é uma doença de alta sensibilidade à terapia imunossupressora de primeira ou segunda linha, mas o reclamante tem uma apresentação refratária aos tratamentos convencionais. Nessas circunstâncias, o risco de seqüela definitiva e de óbito é expressivo. Não há estudos de alta qualidade científica sobre medicamentos de terceira linha em pacientes com encefalite antirreceptor NMDA ou sobre qualquer outra encefalite autoimune. As melhores evidências científicas são séries retrospectivas de casos, inerentemente sujeitas a vieses diversos. O melhor estudo disponível sugere que a droga oferece uma melhora clínica significativa em 60% dos pacientes tratados, em comparação com cerca de 20% a 25% dos pacientes não tratados; e que o benefício se mantém por tempo sustentado. Devido à carência de estudos randomizados, não há aprovação do uso do medicamento pela ANVISA para pacientes com encefalite autoimune; portanto, sua utilização é considerada *off-label* para a indicação sugerida. A droga não é fornecida pelo SUS para pacientes com encefalite autoimune. Consta na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade)

nat.ceara@tjce.jus.br



(RENAME 2020), mas exclusivamente para pacientes com artrite reumatoide. Não há diretriz clínica ou protocolo do Ministério da Saúde ou de outro órgão público sobre a doença do requerente. O custo anual do tratamento proposto pelo médico assistente é de R\$ 12.913,80.

10) Sobre as perguntas formuladas pelo Magistrado:

a) Qual o tratamento disponibilizado pelo sistema público para a doença que acomete o autor?

A doença que acomete a parte autora foi tratada no SUS com pulsoterapia de corticoide, imunoglobulina, ciclofosfamida, rituximabe e plasmaférese. Estas intervenções consistem no tratamento convencional de primeira e segunda linha para a doença. Uma vez constatada a falha a esses agentes, o paciente pode vir a ser reexposto, no SUS, a algum dos agentes. Contudo, a expectativa de melhora neurológica seria muito limitada. Há risco importante de seqüela neurológica definitiva, ou mesmo óbito por complicações da doença.

b) As substâncias listadas na ação (TOCILIZUMABE 200mg/10ml) são aprovadas pela ANVISA e incorporadas ao SUS?

O medicamento tocilizumabe possui registro vigente na ANVISA, integra a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) 2020 e é disponibilizado SUS por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, mas apenas para o tratamento de artrite reumatoide. Não há aprovação na ANVISA ou incorporação ao SUS para uso em encefalite autoimune.

c) Existem estudos que comprovam a eficácia das referidas drogas, e qual o índice de cura, assim como há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Caso positivo, aplica-se a situação do demandante?

Há séries de casos de até 91 pacientes em que o tocilizumabe mostrou melhorar de forma significativa o estado neurológico de 60% dos pacientes com encefalite autoimune



refratária. O benefício encontrado foi duradouro na maior parte dos doentes. O estudo não é randomizado e tem diversas fragilidades metodológicas. Contudo, devido à raridade da doença, possivelmente nunca haverá estudos de fase 3 de alta qualidade em pacientes com encefalite autoimune refratária. O medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tocilizumabe e não deve ser iniciado em pacientes com infecções graves ativas. As contraindicações citadas não se aplicam ao demandante.

d) Existem outras drogas similares que sirvam de substituto? (Em caso positivo, indicar um comparativo de preços, se aprovada pela ANVISA e se incorporado ao SUS?)

Não. Há evidências anedóticas sobre o uso do bortezomibe, um outro agente sem indicação pela ANVISA para a doença e indisponível no SUS. Contudo, a experiência com a droga é limitada a menos de uma dezena de pacientes, a eficácia observada é limítrofe e o custo do tratamento é igualmente elevado.

e) Os medicamentos são produzidos-fornecidos por empresa sediada no País ou depende de importação?

O medicamento pleiteado é fornecido por empresa sediada no Brasil (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.).

f) Qual o prazo necessário para seu fornecimento?

O prazo de compra e aquisição de medicamentos registrados na ANVISA em geral depende das circunstâncias envolvidas nos processos de compra realizados pelos órgãos responsáveis, em geral licitação. No estado do Ceará, o processo é mediado pela COASF (Coordenadoria de Assistência Farmacêutica, da Secretaria de Saúde do Estado), e no município de Fortaleza, pela CELAF (Célula de Assistência Farmacêutica). Os respectivos órgãos devem ser consultados acerca de processos licitatórios, se existem e qual a previsão de finalização.



g) Existe alguma outra observação a ser feita?

Trata-se de sugestão de uso *off-label* de um medicamento de alto custo cujas evidências clínicas em encefalite autoimune são limitadas pelo pequeno número de pacientes incluídos em estudos e, por conseguinte, por suas fragilidades metodológicas. É preciso ponderar, contudo, que dados retrospectivos sugerem impacto significativo na história da doença com o uso do tocilizumabe, que não há alternativas terapêuticas razoáveis e que a doença tem alto risco de levar a sequelas neurológicas graves e definitivas, especialmente se não tratada.

11) Referências

1. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5839648/LISTA_CONFORMIDAD E_2020_04_v1.pdf/48b2fac3-225a-43d6-a118-13992c1a8fcf. Acesso em 24 de abril de 2020.
2. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA) - Listas de preços de medicamentos-CMED/ CMED/PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO, PARA COMPRAS PÚBLICAS. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/5839648/LISTA_CONFORMIDAD E_GOV_2020_04_v1.pdf/d791ceb6-d436-494e-9e25-59ea59c00b3e. Acesso em 24 de abril de 2020.
3. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic and autoimmune encephalitis. In: uptodate.com. Acessado em 21 de abril de 2020.
4. Lee WJ, Lee ST, Moon J, et al. Tocilizumab in Autoimmune Encephalitis Refractory to Rituximab: An Institutional Cohort Study. *Neurotherapeutics* 2016; 13:824.
5. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Epilepsia. Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 17 - 27/06/2018 (Publicada em 27/06/2018). Disponível em:



http://conitec.gov.br/images/Protocolos/PCDT_Epilepsia_2019.pdf. Acesso em 24 de abril de 2020.

6. Randell RL, Adams AV, Van Mater H. Tocilizumab in Refractory Autoimmune Encephalitis: A Series of Pediatric Cases. *Pediatr Neurol* 2018; 86:66.
7. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_medicamentos_rename_2020.pdf. Acesso em 24 de abril de 2020.
8. Shin YW, Lee ST, Kim TJ, Jun JS, Chu K. Bortezomib treatment for severe refractory anti-NMDA receptor encephalitis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(5):598–605.]
9. Tatencloux S, Chretien P, Rogemond V, Honnorat J, Tardieu M, Deiva K. Intrathecal treatment of anti-N-Methyl-D-aspartate receptor encephalitis in children. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(1):95–99.
10. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol* 2013;12:157.