



NOTA TÉCNICA NÚMERO 413

Medicamento	X
Material	

Solicitante: Juiz Dr. Carlos Augusto Gomes Correia

09ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo: 0221280-03.2020.8.06.0001

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

27/04/2020

Data do Parecer: 23/06/2020

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Da solicitação -----	02
2. Tema -----	02
3. Considerações iniciais -----	02
4. Considerações teóricas e eficácia do tratamento -----	03-07
5. Sobre o registro pela ANVISA -----	07-09
6. Sobre a recomendação da CONITEC -----	09
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde ou órgão público -----	09
8. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS -----	09-10
9. Custo do tratamento -----	11
10. Sobre as perguntas formuladas -----	11-16
11. Referências -----	16-19



NOTA TÉCNICA

1) Da solicitação

Trata-se da paciente D. da S. B. Barroso, DN: 20/09/1978, brasileira, casada, desempregada, natural e residente em Fortaleza-CE, portadora de Arterite de Takayasu (CID 10: M31.4 =Síndrome do arco aórtico-Takayasu) com solicitação de Tocilizumabe 162mg (ACTEMRA®), 01amp em injeção subcutânea(SC), uma vez por semana(04 ampolas/mês) segundo relatório médico do Hospital Universitário Walter Cantídio(HUWC-UFC).

2) Tema

Uso de Tocilizumabe em paciente com Arterite de Takayasu.

3) Considerações iniciais

Segundo relatório médico a paciente tem diagnóstico de Arterite de Takayasu e é acompanhada no ambulatório do HUWC-UFC tendo “já feito uso de Prednisona e também de Metotrexato (MTX) e Infliximabe, sem controle da doença”.

Solicitado o uso de Tocilizumabe (ACTEMBRA®), 01amp(162mg) em injeção subcutânea (SC), uma vez por semana (04 ampolas/mês) por “risco de complicações vasculares”.



4) Considerações teóricas e eficácia do tratamento

A arterite de Takayasu, também conhecida como “doença sem pulso”, envolve principalmente grandes artérias. Segundo **Johnston SL et al** meninas e mulheres adolescentes na segunda e terceira décadas de vida estão em maior risco. A síndrome é mais comum no Japão, sudeste da Ásia, Índia e México. Na América do Norte, segundo **Hall S et al** a incidência anual é estimada em 2,6 por milhão de pessoas.

A arterite de Takayasu (TAK) é uma vasculite primária crônica que afeta vasos de grande calibre com mecanismo imunopatogênico e etiológico ainda não totalmente esclarecido. Em revisão por **Cornelia M. Weyand e Jörg J. Goronzy** os infiltrados inflamatórios panarteríticos causam acentuado espessamento da artéria envolvida e subsequente estreitamento e oclusão luminal. Dilatação difusa, formação de aneurismas e trombose ocorrem com mais frequência na arterite de Takayasu do que na arterite de células gigantes. Resulta numa doença multissistêmica que apresenta um curso insidioso e se caracteriza por inflamação e necrose da parede de grandes vasos além de manifestações constitucionais como febre, mal-estar, artralgias, mialgias, perda de peso e anemia.

As manifestações clínicas variam de doença assintomática com pulsos impalpáveis a comprometimento neurológico catastrófico. A maioria dos pacientes apresenta pulsos diminuídos ou nenhum pulso no braço e discrepâncias da pressão arterial entre os braços direito e esquerdo devido à estenose subclávia. O envolvimento das artérias carótidas leva à isquemia cerebral e se manifesta clinicamente como doença vascular cerebral (AVC), tontura postural, convulsões e amaurose. A insuficiência aórtica resulta da



dilatação da aorta ascendente. A presença de hipertensão reflete mais frequentemente estenose da artéria renal.

O prognóstico a longo prazo é frequentemente influenciado pela presença de insuficiência cardíaca congestiva associada à hipertensão, insuficiência aórtica ou cardiomiopatia dilatada. Tosse, dispnéia, dor no peito e hipertensão pulmonar estão presentes em pacientes com comprometimento pulmonar. Lesões estenóticas na origem das artérias renal e mesentérica podem complicar os casos que envolvem a aorta abdominal.

Os objetivos do tratamento são a remissão sustentada (ausência de sinais e sintomas clínicos de TAK ativa particularmente os sintomas de insuficiência vascular e suas complicações como oclusões, estenoses e dilatações aneurismáticas associado a reagentes normais da fase aguda, além de reduzir a dose dos glicocorticóides para o alvo especificado sem recidiva.

O tratamento atual envolve o uso medicamentos como corticosteroides(prednisona), imunossupressores (metotrexato) e em casos mais graves ou recidivantes o uso de agentes biológicos como anti-TNFa(infliximabe),tocilizumabe(TCZ), ou o rituximabe e em situações especiais o tratamento cirúrgico como a cirurgia endovascular.

O tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado anti-receptor de interleucina-6(IL-6) humana,da subclasse das imunoglobulinas(Ig) IgG1 ou seja tem mecanismo de ação inibindo a sinalização mediada pelos receptores da IL-6.

Apenas dois ensaios clínicos randomizados sobre agentes biológicos foram publicados embora nenhum alcançou o objetivo primário de eficácia.A evidência para o uso de TCZ em TAK vem em grande parte de um pequeno ECR publicado em 2018 por **Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al.** "Eficácia e segurança do tocilizumab em pacientes com arterite de Takayasu refratária:



resultados de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase 3, no Japão". Este estudo (TAKT) mostrou um sinal estatisticamente limítrofe ($p = 0,0596$) em direção à HR(*hazard ratio*) reduzida no período até a primeira recaída e melhora não significativa semelhante em alguns parâmetros secundários nos pacientes tratados com TCZ.

Outros estudos relataram experiência adicional no uso do TCZ no tratamento da TAK em uma série de casos prospectivos e quatro retrospectivos, incluindo um total de 89 pacientes, dos quais a maioria apresentava doença refratária ou recidivante, apesar do tratamento com GC ou outros agentes. (Zhou J et al 2017; Nakaoka Y et al 2013; Abisror N et al 2013; Tombetti E et al 2013; Goel R et al 2013.)

No geral, as reduções relatadas na atividade da doença em todas essas séries de casos precisam ser interpretadas com cautela, porque a atividade da doença na TAK pode diminuir como resultado da terapia contínua com glucocorticóides ao longo do tempo.

Não há evidências de alta qualidade mostrando superioridade dos biológicos em relação aos medicamentos anti-reumáticos modificadores de doenças convencionais (DMARDs) na Arterite de Takayasu (TAK).

Segundo Ana F Agueda et al em publicação de 2019, *Management of Takayasu arteritis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EULAR recommendation for the management of large vessel vasculitis*, não foram encontradas evidências de alta qualidade para orientar o tratamento de TAK. Os glicocorticóides são amplamente aceitos como tratamento de primeira linha. Drogas imunossupressoras convencionais e inibidores do fator de necrose tumoral foram benéficos em séries de casos e estudos não controlados. O tocilizumabe falhou no desfecho primário (tempo para recidiva) em um ensaio clínico controlado randomizado; no entanto, os resultados ainda



favoreceram o tocilizumabe em relação ao placebo. Podem ser necessários procedimentos vasculares, e o resultado é melhor quando realizado durante doença inativa. Os autores concluem que as evidências para orientar o monitoramento e o tratamento de pacientes com TAK são predominantemente derivadas de estudos observacionais com baixo nível de evidência. Portanto, estudos de alta qualidade são necessários no futuro.

Apesar desse baixo nível de evidência geral, **Bernhard Hellmich et al** recomendam considerar o tratamento adjuvante com medicamentos imunossuppressores convencionais quando no diagnóstico da TAK. Um inibidor de TNF ou TCZ pode ser usado como agentes de segunda linha em caso de doença recidivante. A escolha de um agente imunossupressor específico deve ser baseada nas comorbidades ou contra-indicações do paciente. Os GCs devem ser reduzidos para a menor dose possível durante o tratamento com agentes imunossuppressores.

Como faltam dados de boa qualidade sobre o tratamento a longo prazo da TAK, a duração do tratamento deve ser decidida individualmente. **Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al.** em estudo publicado no *Circulation* de 2017 "*Long-term outcomes and prognostic factors of complications in Takayasu arteritis: a multicenter study of 318 patients.*" indicou que o risco de recaída é particularmente alto durante os primeiros 5 anos após o diagnóstico.

Segundo atualização de 2018 das recomendações da **European League Against Rheumatism (EULAR)** para o tratamento da vasculite de grandes vasos: Agentes não biológicos modificadores da doença devem ser administrados em combinação com glicocorticóides em todos os pacientes com arterite de Takayasu. O tocilizumabe ou inibidores do fator de necrose tumoral(TNF) podem ser considerados em caso de doença recidivante ou refratária, apesar



do DMARD (terapia medicamentosa anti-reumática modificadora da doença) convencional. Nível de evidência=4 ; Força da recomendação=C

Lillian Barra *et al* em extensa revisão sistemática e metanálise das evidências de medicamentos não-GC(glicocorticóides) para o tratamento da Arterite de Takayasu(TAK) identificaram 915 estudos pela pesquisa, sendo incluídos 14 de imunossuppressores(IS) e 25 de terapias biológicas. Os estudos tiveram um alto risco de viés. As taxas de remissão combinadas foram semelhantes para as duas categorias de medicamentos não-GC: 58% (IC 95%: 40-74%) e 64% (IC 95%: 56-72%), respectivamente. A taxa de recidiva foi de 54% (IC95%: 39-68%) para terapias com IS e 31% (IC95%: 22-41%) para produtos biológicos. As doses de GC diminuíram significativamente assim como os reagentes de fase aguda. Estudos observacionais sugeriram que os agentes anti-TNF eram mais eficazes que os IS na manutenção da remissão. Os ensaios clínicos randomizados (ECR) de produtos biológicos foram de pequeno tamanho amostral: o abatacept não foi eficaz e o ensaio com tocilizumabe foi insuficiente para detectar uma diferença no tempo de recidiva versus placebo. Eventos adversos graves foram incomuns.Os agentes não-GC foram moderadamente eficazes na indução da remissão da TAK, mas as taxas de recaída foram altas. Estudos maiores e mais bem projetados são necessários para determinar o regime de tratamento ideal para TAK.

5) Sobre o registro pela ANVISA

Segundo NOTA TÉCNICA Nº 2706/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS do MS:

É de extrema importância que seja esclarecida a **diferença entre aprovação de um medicamento para ser comercializado** em um dado país – ou mesmo pela ANVISA – e sua **padronização por um sistema de saúde**, para ser fornecido

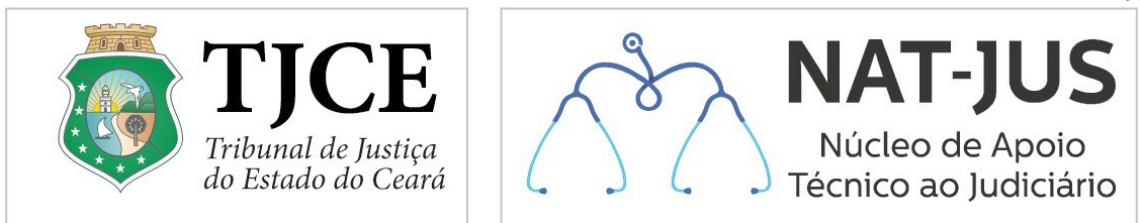


gratuitamente a toda à população. A aprovação de comercialização garante apenas que o produto possa ser adquirido por compra no país, se a indústria produtora se prestar à efetivação da comercialização. Portanto, quando se afirma que um determinado medicamento foi aprovado por Órgão Sanitário – equivalente à ANVISA – de um determinado País, **não se pode entender que esse medicamento foi padronizado para disponibilização gratuita e universal aos pacientes**, mas somente que ele poderá ser adquirido mediante pagamento no comércio varejista. A padronização de um dado medicamento, para fornecimento por um sistema de saúde público, requer análises **técnico-científicas a partir das melhores evidências disponíveis e acompanhadas por estudos de impacto financeiro para o sistema público de saúde brasileiro. Esse processo é fundamental para a disponibilização de medicamentos eficazes, seguros e com uma relação custo-benefício adequada.** Destaca-se, que a relação custo-benefício é um pré-requisito fundamental utilizado também nos países com sistemas de saúde semelhantes ao do Brasil, vez que o interesse maior é voltado ao atendimento da coletividade em detrimento da individualização do atendimento de saúde.

MEDICAMENTO SOLICITADO NA AÇÃO	
Nome comercial	ACTEMRA®
Princípio ativo	Tocilizumabe
Registro ANVISA	1010006550031
Vencimento do registro	31/01/2029
Apresentação	ACTEMRA® solução para injeção subcutânea em caixa com 4 seringas preenchidas de uso único, prontas para uso. Cada seringa de 0,9 ml contém 162 mg de tocilizumabe.
Possui Genérico	Não

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

nat.ceara@tjce.jus.br



Laboratório	PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A.
Indicação conforme bula:	ACTEMRA® (Tocilizumabe) é indicado para o tratamento da Artrite reumatoide (AR), Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) e Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS).

6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não consta até o momento Protocolo Clínico do Ministério da Saúde para o tratamento da Arterite de Takayasu. O medicamento Tocilizumabe ainda não foi avaliado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC para o tratamento da referida patologia.

O medicamento Tocilizumabe consta como opção de tratamento (Terceira etapa) entre os medicamentos modificadores do curso da doença biológicos (MMCDbio) para o tratamento da artrite reumatóide conforme Portaria Conjunta Nº16, de 05 de NOVEMBRO de 2019 que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatóide.

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

Não existe PCDT do Ministério da Saúde sobre Arterite de Takayasu nem Vasculite.

8) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS



O SUS disponibiliza os seguintes medicamentos anti-inflamatórios, corticosteróides e imunossupressores:

- Prednisona (comprimidos de 5mg e 20mg)
- Dexametasona (comprimidos de 4mg)
- Metotrexato (comprimidos de 2,5mg e solução injetável de 25mg/ml com 2ml)
- Azatioprina (comprimidos de 50mg)
- Ciclofosfamida (comprimidos de 50mg e pó para solução injetável de 200mg e 1000mg)

9) Custo do tratamento

Seguem abaixo informações com os valores extraídos da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), ANVISA, atualizada em 22/06/2020.

MEDICAMENTO	TABELA DE PREÇOS (R\$)			Custo médio estimado do tratamento mensal [§]	Custo médio estimado do tratamento anual [§]
	ICMS 0%				
	PF	PMC	PMVG [#]		
ACTEMRA SC (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS) 162 MG SOL INJ SC CT 4 SER PREENC VD TRANS X 0,9 ML	3619,41	4413,91	5950,00	5.950,00	71.400,00

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) J]. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

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

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

nat.ceara@tjce.jus.br



10) Sobre as perguntas formuladas

- a) **Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso?**

O SUS disponibiliza os seguintes medicamentos anti-inflamatórios, corticosteróides e imunossupressores:

- Prednisona (comprimidos de 5mg e 20mg)
- Dexametasona (comprimidos de 4mg)
- Metotrexato (comprimidos de 2,5mg e solução injetável de 25mg/ml com 2ml)
- Azatioprina (comprimidos de 50mg)
- Ciclofosfamida (comprimidos de 50mg e pó para solução injetável de 200mg e 1000mg)

- b) **O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?**

O tocilizumabe, fármaco requerido nesta ação é uma imunoglobulina (anticorpo monoclonal que bloqueia a ação da interleucina 6) e pode ser usado em casos mais graves ou recidivantes de arterite de Takayasu.

- c) **Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?**

Apenas dois ensaios clínicos randomizados sobre agentes biológicos foram publicados embora nenhum alcançou o objetivo primário de eficácia. A evidência para o uso de tocilizumabe em TAK vem em grande parte de um pequeno ECR publicado em 2018 por **Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al.**



“Eficácia e segurança do tocilizumab em pacientes com arterite de Takayasu refratária: resultados de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, fase 3, no Japão”. Este estudo (TAKT) mostrou um sinal estatisticamente limítrofe ($p = 0,0596$) em direção à HR (*hazard ratio*) reduzida no período até a primeira recaída e melhora não significativa semelhante em alguns *endpoints* secundários nos pacientes tratados com TCZ.

Outros estudos relataram experiência adicional no uso do TCZ tratamento da TAK em uma série de casos prospectivos e quatro retrospectivos, incluindo um total de 89 pacientes, dos quais a maioria apresentava doença refratária ou recidivante, apesar do tratamento com GC ou outros agentes. (Zhou J et al 2017; Nakaoka Y et al 2013; Abisror N et al 2013; Tombetti E et al 2013; Goel R et al 2013.)

No geral, as reduções relatadas na atividade da doença em todas essas séries de casos precisam ser interpretadas com cautela, porque a atividade da doença na TAK pode diminuir como resultado da terapia contínua com glucocorticóides ao longo do tempo.

Não há evidências de alta qualidade mostrando superioridade dos biológicos em relação aos medicamentos anti-reumáticos modificadores de doenças convencionais (DMARDs) na Arterite de Takayasu (TAK).

Os ensaios clínicos randomizados (ECR) de produtos biológicos foram de pequeno tamanho amostral: o ensaio com tocilizumabe foi insuficiente para detectar uma diferença no tempo de recidiva versus placebo.

d) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contraindicada para o caso do autor?



Há contra-indicação ao medicamento se hipersensibilidade conhecida ao tocilizumabe ou a qualquer componente da formulação. Na bula Canadense, infecções ativas são contra-indicações adicionais.

Os pacientes tratados com tocilizumab apresentam risco aumentado de infecções, alguns progredindo para infecções graves, levando à hospitalização ou morte. Essas infecções incluem infecção bacteriana, tuberculose, fungos invasivos ou outras infecções oportunistas. Recomenda-se avaliar se há tuberculose latente e tratar, se necessário, antes do início da terapia. Recomenda-se monitorar os pacientes que recebem tocilizumab quanto a sinais e sintomas de infecção, incluindo tuberculose, mesmo se o teste inicial de tuberculose latente for negativo. Não dispomos de dados clínicos no prontuário para responder se medicação é contra-indicada para o caso da autora.

e) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

Sim.

O tratamento da arterite de Takayasu envolve o uso de medicamentos como corticosteroides (prednisona), imunossupressores (metotrexato) e em casos mais graves ou recidivantes o uso de agentes biológicos como anti-TNF α , tocilizumabe (TCZ), ou o rituximabe.

A paciente segundo consta no relatório médico já fez uso de Prednisona, Metotrexato (MTX) e Infliximabe, sem controle da doença.

f) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

O tocilizumabe é aprovado pela ANVISA sendo indicado em bula para o tratamento da Artrite reumatoide (AR), Artrite idiopática juvenil poliarticular (AIJP) e



Artrite idiopática juvenil sistêmica (AIJS). Consta no Componente Especializado do RENAME sob a apresentação de solução injetável (frasco com 4ml).

g) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

O tocilizumabe embora aprovado pela ANVISA não consta em bula especificamente para o tratamento da Arterite de Takayasu. Segundo **PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT-FEDERAL Nº 1052/2017** o uso *off-label* de um medicamento significa que o mesmo ainda não foi autorizado por uma agência reguladora, para o tratamento de determinada patologia. Entretanto, isso não implica que seja incorreto. Pode, ainda, estar sendo estudado, ou em fase de aprovação pela agência reguladora. Em geral, esse tipo de prescrição é motivado por uma analogia da patologia do indivíduo com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, que o médico acredite que possa vir a beneficiar o paciente. Entretanto, em grande parte das vezes, trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado.

Alguns estudos apontam que o tratamento da **Arterite de Takayasu** com **Tocilizumabe** exibiu melhoras clínica, sorológica e radiológica em pacientes com doença altamente recidivante/refratária apesar do uso de corticoides e de agentes imunomoduladores de segunda linha; além de proporcionar efeito poupador de corticóide e imunossupressor sem agravamento da doença. Todavia as evidências não são robustas, sendo mencionada a necessidade de ensaios randomizados controlados para melhor avaliar a segurança e eficácia do **Tocilizumabe** no tratamento da **Arterite de Takayasu**.

Diante do exposto e considerando o relatório médico, no qual consta que a autora foi refratária ao tratamento com Prednisona, Metotrexato e Infliximabe,



entende-se que o medicamento **Tocilizumabe 20mg/mL pode ser utilizado** para o tratamento da condição clínica que a acomete – **Arterite de Takayasu (TAK)**. Quanto ao fornecimento no âmbito do SUS, cumpre esclarecer que o medicamento **Tocilizumabe 20mg/mL** é disponibilizado pela Secretaria de Estado de Saúde do CE, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. O tocilizumabe, como medicamento modificador do curso da doença/imunobiológicos está disponível no SUS para o tratamento da Artrite Reumatóide e Artrite Idiopática Juvenil, por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicado na PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS Nº 5, DE 16 DE MARÇO DE 2020. Dessa forma o uso do medicamento **Tocilizumabe 20mg/mL não está autorizado** para a patologia que acomete à Autora, a saber – **Arterite de Takayasu (CID10 M31.4 – Síndrome do arco aórtico [Takayasu])**, inviabilizando o acesso por vias administrativas.

Até o momento não se encontra disponível Protocolo Clínico (PCDT) do Ministério da Saúde para o tratamento da **Arterite de Takayasu**, e, portanto, não há lista oficial de medicamentos que possam ser implementados nestas circunstâncias. O medicamento **Tocilizumabe 20mg/mL** ainda **não foi avaliado nem há registro de pedido de incorporação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC** para o tratamento da Arterite de Takayasu.

- h) **Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, 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? Em**



caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

O tocilizumabe, fármaco biológico requerido nesta ação é uma imunoglobulina (anticorpo monoclonal que bloqueia a ação da interleucina 6) e pode ser usado em casos mais graves ou recidivantes de arterite de Takayasu. Não há evidências de alta qualidade mostrando superioridade dos biológicos em relação aos medicamentos anti-reumáticos modificadores de doenças convencionais (DMARDs) na Arterite de Takayasu (TAK). Os ensaios clínicos randomizados (ECR) de produtos biológicos foram de pequeno tamanho amostral: o ensaio com tocilizumabe foi insuficiente para detectar uma diferença no tempo de recidiva versus placebo. O tocilizumabe embora aprovado pela ANVISA não consta em bula especificamente para o tratamento da Arterite de Takayasu portanto considera-se seu uso *off-label*.

11) Referências

- Cornelia M. Weyand, and Jörg J. Goronzy. Mechanisms of Disease Medium- and Large-Vessel Vasculitis. Review Article. N Engl J Med 2003; 349:160-9.
- Johnston SL, Lock RJ, Gompels MM. Takayasu arteritis: a review. J Clin Pathol 2002; 55:481-6.
- Hall S, Barr W, Lie JT, Stanson AW, Kazmier FJ, Hunder GG. Takayasu arteritis: a study of 32 North American patients. Medicine (Baltimore) 1985; 64:89-99.
- Numano F, Okawara M, Inomata H, Kobayashi Y. Takayasu's arteritis. Lancet 2000; 356:1023-5.
- Kerr GS. Takayasu's arteritis. Rheum Dis Clin North Am 1995; 21:1041-58.



- Renan Rodrigues Neves Ribeiro do Nascimento & Alexandre W.S.de Souza. Vasculites em Manual de Clínica Médica.A.C.Lopes.1.ed.Guana-
bara Koogan,2020.
- Águeda AF, Monti S, Luqmani RA, *et al.* Management of Takayasu arteri-
tis: a systematic literature review informing the 2018 update of the EU-
LAR recommendation for the management of large vessel vasculitis.
RMD Open 2019; 5:e001020. doi:10.1136/rmdopen-2019-001020.
- Nakaoka Y, Isobe M, Takei S, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in
patients with refractory Takayasu arteritis: results from a randomised,
double-blind,placebo-controlled,phase 3 trial in Japan (the TAKT study).
Ann Rheum Dis 2018;77:348–54.
- Langford CA, Cuthbertson D, Ytterberg SR, et al. A randomized, double-
blind trial of abatacept (CTLA-4Ig) for the treatment of Takayasu arteri-
tis. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:846–53
- Evans J, Steel L, Borg F, et al. Long-term efficacy and safety of tocilizu-
mab in giant cell arteritis and large vessel vasculitis. *RMD Open*
2016;2:e000137.
- Ohigashi H, Haraguchi G, Konishi M, et al. Improved prognosis of
Takayasu arteritis over the past decade--comprehensive analysis of 106
patients. *Circ J* 2012;76:1004–11.
- Comarmond C, Biard L, Lambert M, et al. Long-term outcomes and prog-
nostic factors of complications in Takayasu arteritis: a multicenter study
of 318 patients.*Circulation* 2017;136:1114–22.
- Maksimowicz-McKinnonK, Clark TM, Hoffman GS. Limitations of therapy
and a guarded prognosis in an American cohort of Takayasu arteritis pa-
tients. *Arthritis Rheum* 2007;56:1000–9.



- Nakaoka Y, Higuchi K, Arita Y, et al. Tocilizumab for the treatment of patients with refractory Takayasu arteritis. *Int Heart J* 2013;54:405–11.
- Abisror N, Mekinian A, Lavigne C, et al. Tocilizumab in refractory Takayasu arteritis: a case series and updated literature review. *Autoimmunity Reviews* 2013;12:1143–9.
- Tombetti E, Franchini S, Papa M, et al. Treatment of refractory Takayasu arteritis with tocilizumab: 7 Italian patients from a single referral center. *J Rheumatol* 2013;40:2047–51.
- Goel R, Danda D, Kumar S, et al. Rapid control of disease activity by tocilizumab in 10 'difficult-to-treat' cases of Takayasu arteritis. *Int J Rheum Dis* 2013;16:754–61.
- Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2296–304.
- Gudbrandsson B, Molberg Øyvind, Palm Øyvind. TNF inhibitors appear to inhibit disease progression and improve outcome in Takayasu arteritis; an observational, population-based time trend study. *Arthritis Res Ther* 2017;19.
- Schmidt J, Kermani TA, Kirstin Bacani A, Bacani AK, et al. Tumor necrosis factor inhibitors in patients with Takayasu arteritis: experience from a referral center with long-term follow-up. *Arthritis Care Res* 2012;64:n/a–83.
- Hellmich B, Agueda A, Monti S, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:19–30.



- ACTEMRA®.Bula para profissionais de saúde. <https://www.dialogoroche.com/content/dam/brasil/bulas/a/actemra/Bula-Actemra-Profissional.pdf>
- Lillian Barra ,Grace Yang, Christian Pagnoux. Non-glucocorticoid drugs for the treatment of Takayasu's arteritis: A systematic review and meta-analysis. The Canadian Vasculitis Network (CanVasc) <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.019>
- PORTARIA CONJUNTA Nº16, DE 05 DE NOVEMBRO DE 2019. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatoide. Ministério da Saúde.
- Tocilizumab. Drugs.com. <https://www.drugs.com/ppa/tocilizumab.html>
- Tocilizumabe em Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.
- PARECER TÉCNICO/SES/SJ/NAT- FEDERAL Nº 1052/2017. GOVERNO DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE. SUBSECRETARIA JURÍDICA. NÚCLEO DE APOIO TÉCNICO EM AÇÕES DE SAÚDE. Rio de Janeiro, 2017.