



Medicamento	X
Material	

NOTA TÉCNICA DE NÚMERO 575/2021

Solicitante: Juíza Dra. Lia Sammia Souza Moreira da 9ª. Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza.

Número do processo: 0223304-67.2021.8.06.0001

Data: sexta-feira, 16 de abril de 2021.

SUMÁRIO

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

NOTA TÉCNICA NÚMERO 575/2021

1) **Tema:** o uso do tocilizumabe em caso grave de infecção pelo SARS-COV-2.

2) Considerações teóricas sobre a doença.

A doença causada pelo coronavírus 2019 (Covid-19) surgiu na China em dezembro de 2019 e rapidamente levou a uma emergência global de saúde pública.

Em casos graves e críticos de Covid-19, que ocorrem respectivamente em 14% e 5% dos pacientes, a pneumonia associada a Covid-19 pode levar à síndrome do desconforto respiratório agudo e consequente insuficiência respiratória aguda (IRA).¹

Didaticamente, a infecção pelo SARs-Cov-2 (coronavírus) se divide em 2 fases distintas. A primeira fase, que compreende os primeiros 6 ou 7 dias após o início dos sintomas, é a fase de replicação viral. Nesta fase, ocorre marcante aumento da viremia e sintomas como tosse, febre, adinamia, mialgias e redução do olfato e paladar. A segunda fase, em geral iniciada após sexto dia do início dos sintomas, é a chamada fase inflamatória. Nesta fase, a viremia cai e, em determinados casos, sobrevêm as manifestações mais graves da doença, em geral associadas a fenômenos imunológicos de natureza inflamatória.²

A IRA, uma manifestação tipicamente relacionada à fase inflamatória da doença, está entre as principais causas de morbimortalidade em pacientes com Covid-19. Estes pacientes frequentemente recebem ventilação mecânica invasiva e apresentam altas taxas de complicações clínicas relevantes, especialmente entre aqueles com mais de 65 anos de idade e algumas comorbidades.

Durante os primeiros meses da pandemia, ainda que tenham surgido inúmeras propostas de “tratamentos precoces” respaldados por baixo nível de evidência científica, o tratamento da COVID-19 foi baseado no alívio sintomático (fase virêmica) e em prover cuidados de suporte direcionados a pacientes que, de alguma forma, apresentavam piora clínica relevante, em geral pessoas idosas, portadores de comorbidades e/ou doenças mais graves, normalmente em ambientes de terapia intensiva (fase inflamatória).

Atualmente, a base do tratamento para pacientes com pneumonia por Covid-19 continua sendo o uso de sintomáticos na fase inicial (fase virêmica); não obstante, a dexametasona (e outros corticosteróides), algumas formas de heparina (fármaco anticoagulante) e técnicas específicas de ventilação mecânica já se mostraram inequivocamente eficazes no sentido de reduzir a morbimortalidade em algumas formas mais graves de Covid-19, sobretudo se utilizadas no *“timing”* correto (fase inflamatória).³

Conforme já explicitado, a IRA relacionada à infecção pelo SARS-COV-2 parece estar associada a uma resposta imune desregulada e à hiperinflamação, a qual pode levar à síndrome do desconforto respiratório agudo e à falência de múltiplos órgãos.

Por outro lado, níveis mais elevados de interleucina-6 foram positivamente correlacionados com hiperinflamação em casos mais graves de Covid-19, enquanto níveis mais baixos de interleucina-6 foram correlacionados com doença leve; além disso, níveis elevados de interleucina-6 também foram considerados preditivos da probabilidade de ventilação mecânica. Assim sendo, ao menos em tese, dada a associação de níveis elevados de IL-6 com as formas graves da COVID-19, a terapia com agentes biológicos bloqueadores de IL-6 poderia (ao menos em tese) desempenhar um papel promissor no tratamento de pacientes infectados pelo SARS-Cov-2 com evolução desfavorável.⁴

Há que se considerar, entretanto, que a mera associação entre níveis elevados de IL-6 e as formas mais graves da doença não implicaria necessariamente em relação de causalidade, podendo a IL-6 elevada se constituir em mero marcador de gravidade da doença.

3) Eficácia do medicamento e evidências científicas

O Tocilizumabe (fármaco já utilizado no tratamento de algumas doenças inflamatórias), um anticorpo monoclonal que bloqueia o receptor da interleucina-6, pareceu melhorar a evolução de pacientes com pneumonia por Covid-19 em estudos observacionais realizados nos Estados Unidos e outros países.^{5,6,7}

No entanto, ensaios clínicos randomizados (estudos com maior grau de evidência) de tocilizumabe mostraram resultados mistos em pacientes com vários graus de gravidade de Covid-19, bem como em populações com vários padrões básicos de cuidado.^{4,8,9,10}

Os resultados de dois estudos randomizados abertos mais recentes sugerem um benefício do uso do tocilizumabe, no que diz respeito à redução da mortalidade para COVID-19 grave, quando usado em determinadas situações e em momentos específicos.

Em um desses ensaios, o tocilizumabe reduziu a mortalidade de 28 dias entre mais de 4.000 pacientes que estavam sob suporte de oxigênio de qualquer tipo e tinham um nível de proteína C reativa ≥ 75 mg / L (29% versus 33% apenas com o tratamento usual).¹¹ No outro, o tocilizumabe reduziu a mortalidade intra-hospitalar entre 800 pacientes que iniciaram oxigênio de alto fluxo ou suporte respiratório mais intensivo nas 24 horas anteriores (28% versus 36% apenas com o tratamento usual).¹² Esses achados contrastam com estudos anteriores menores, que não identificaram um benefício na mortalidade, e com os resultados da Coalizão Covid-19 Brasil, uma outra iniciativa de grande porte, que observou justamente o contrário: um aumento dos óbitos relacionado à estratégia de uso do Tocilizumabe, o que levou à interrupção dos estudos.¹³ As razões potenciais para a diferença incluem uma mortalidade basal mais alta e o uso concomitante de glicocorticóides nos ensaios mais recentes. No geral, entretanto, o tocilizumabe parece ter um benefício clínico, embora o *“timing”* para seu uso ideal permaneça incerto.

Em síntese, alguns protocolos internacionais sugerem o uso do tocilizumabe em adição ao tratamento usual para pacientes que iniciaram recentemente oxigênio de alto fluxo, ventilação não invasiva ou ventilação mecânica e para pacientes selecionados em oxigênio de baixo fluxo que estão progredindo clinicamente mal e têm marcadores inflamatórios significativamente elevados (níveis de PCR e IL-6 elevados).

Até este momento, não existem Diretrizes do Ministério da Saúde para o tratamento da Covid-19 em pacientes hospitalizados.

4) Sobre o registro pela ANVISA.

Sim. Este fármaco já foi registrado pela ANVISA para uso no Brasil com o nome comercial de Actemra®. O número do registro é 1010006550031, cuja validade é 01/01/2029. Até o presente momento, sua indicação em bula não inclui a infecção pelo SARS-Cov-2, sendo tão somente voltado para os casos de artrite reumatoide moderada a grave e de difícil controle.

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

5) Sobre a recomendação de incorporação pela CONITEC.

Não há protocolo para a incorporação deste medicamento pelo SUS em análise na CONITEC para casos de infecção pelo SARS-COV-2.

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

Não existe uma diretriz clínica do Ministério da Saúde para o tratamento de pacientes hospitalizados pela COVID-19.

7) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS.

O SUS disponibiliza tratamento sintomático (com antitérmicos e analgésicos) durante a fase inicial da doença (primeiros 6 ou 7 dias) e tratamento de suporte para evitar a descompensação de comorbidades crônicas durante a fase inflamatória da doença (que em geral se inicia após sexto dia). Ademais, o SUS também disponibiliza corticosteróides (dexametasona, metilprednisolona, prednisona) e alguns tipos de heparinas durante a fase inflamatória da doença. Técnicas de ventilação mecânica protetoras são também utilizadas em algumas UTIs no âmbito do SUS. Estes medicamentos e procedimentos apresentam impactos favoráveis na sobrevivência de pacientes em estado grave com infecção pelo SARS-COV-2..

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 12/04/2021.

Preço de fábrica - R\$ 1.484,58

Preço máximo de venda ao governo com ICMS 0% - R\$ 1.164,95

Custo médio estimado do tratamento completo: R\$ 3.894,85 (03 ampolas)

9) Conclusões (respostas aos quesitos judiciais)

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

Resposta: O SUS disponibiliza tratamento sintomático (com antitérmicos e analgésicos) durante a fase inicial da doença (primeiros 6 ou 7 dias) e tratamento de suporte para evitar a descompensação de comorbidades crônicas durante a fase inflamatória da doença (que em geral se inicia após sexto dia). Ademais, o SUS também disponibiliza corticosteróides (dexametasona, metilprednisolona, prednisona) e alguns tipos de heparinas durante a fase inflamatória da doença. Técnicas de ventilação mecânica protetoras são também utilizadas em algumas UTIs no âmbito do SUS. Estes medicamentos e procedimentos apresentam impactos favoráveis na sobrevivência de pacientes em estado grave com infecção pelo SARS-COV-2.

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?

Resposta: De acordo com dados dos últimos estudos e o melhor nível de evidência disponível na atualidade, a medicação proposta parece ter um benefício modesto (ainda incerto) no que diz respeito à redução da mortalidade de pacientes que iniciaram oxigênio de alto fluxo ou suporte respiratório mais intensivo nas 24 horas anteriores, sobretudo se estes pacientes tiverem níveis de PCR elevados (vide item 3). Os dados apresentados neste processo não permitem concluir se o paciente do caso em questão preenche os critérios de elegibilidade para o uso do tocilizumabe.

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

Resposta: vide item 3.

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

Resposta: pacientes com infecção ativa não podem receber terapia com tocilizumabe. Não obstante, os dados do corpo deste processo não esclarecem se a parte autora encontra-se com infecção ativa.

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

Resposta: O SUS disponibiliza corticosteróides e heparinas durante a fase inflamatória da doença. Estes fármacos comprovadamente apresentam resultados favoráveis na melhora sobrevida e morbidade da doença.

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

Resposta: o tocilizumabe (Actemra®) é aprovado pela ANVISA e faz parte do componente especializado da assistência farmacêutica. Não obstante seu uso previsto em bula não contempla a infecção pelo SARS-COV-2, mas tão somente casos moderados a graves de artrite reumatoide.

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

Resposta: Sim. Faltam dados no caso em questão que demonstrem o potencial benefício - ainda que modesto - da terapia proposta.

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.

Resposta: Não. As evidências atuais sugerem um benefício modesto (e ainda controverso) da medicação desde que prescrita sob circunstâncias bastante específicas. Tais circunstâncias não foram comprovadas no corpo deste processo. Ademais, a relação entre custo/efetividade da terapia proposta parece desfavorável quando analisada sob a ótica de seu uso no SUS para casos graves de infecção ativa pelo SARS-Cov-2.

10) Referências

1. Lundh, A. Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19 Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* **384**, (2021).
2. Harvard Medical School. Two-phase Infection | Harvard Medical School. <https://hms.harvard.edu/news/two-phase-infection> 1 (2020). Available at: <https://hms.harvard.edu/news/two-phase-infection>. (Acessado: 16º abril 2021)
3. Arthur Y Kim, MD, FIDSA; Rajesh T Gandhi, MD, F. COVID-19: Management in hospitalized adults - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=undefined&source=covid19_landing&usage_type=main_section (2021). Available at: https://www.uptodate.com/contents/covid-19-management-in-hospitalized-adults?search=undefined&source=covid19_landing&usage_type=main_section. (Acessado: 16º abril 2021)
4. Salvarani, C. *et al.* Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* **181**, 24–31 (2021).
5. Gupta, S. *et al.* Association Between Early Treatment With Tocilizumab and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19. *JAMA Intern. Med.* **181**, 41–51 (2021).
6. Morrison, A. R. *et al.* Clinical characteristics and predictors of survival in adults with coronavirus disease 2019 receiving tocilizumab. *J. Autoimmun.* **114**, 102512 (2020).
7. Xu, X. *et al.* Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **117**, 10970–10975 (2020).

8. Tleyjeh, I. M. *et al.* Efficacy and safety of tocilizumab in COVID-19 patients: a living systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* **27**, 215–227 (2021).
9. Hermine, O. *et al.* Effect of Tocilizumab vs Usual Care in Adults Hospitalized With COVID-19 and Moderate or Severe Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern. Med.* **181**, 32–40 (2021).
10. Rosas, I. O. *et al.* Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N. Engl. J. Med.* (2021). doi:10.1056/NEJMoa2028700
11. Group, R. C. *et al.* Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* 2021.02.11.21249258 (2021). doi:10.1101/2021.02.11.21249258
12. REMAP-CAP Investigators, G. *et al.* Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* (2021). doi:10.1056/NEJMoa2100433
13. Veiga, V. C. *et al.* Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomised controlled trial. doi:10.1136/bmj.n84